

под редакцией К. К. Лактионова и В. В. Бредера

РАК ЛЕГКОГО

2020

УДК 616-006.04
ББК 55.8
P12

Оформление А. Б. Башкова
Верстка В. Ю. Кознов
Корректор В. А. Алексеев
Подготовка рисунков Ю. Г. Косовская

Издательство «ГРАНАТ»
119148, Москва, а/я 429. Тел. (925) 391-48-04
Электронная почта: order@granatbooks.ru.
Сайт: www.granatbooks.ru
Подписано в печать 20.04.2020.
Формат 60 × 90/8
Тираж 1000 экз. Заказ №

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93
www.oaompk.ru, www.oaompk.pф.
Тел. (495) 745-84-28, (496) 382-06-85

Рак легкого. Под ред. К. К. Лактионова и В. В. Бредера — М.: «ГРАНАТ», 2020. — @@@ с., @@ илл.

P12 Книга, написанная ведущими отечественными специалистами, посвящена одной из актуальнейших проблем онкологии — раку легкого. Отдельные главы посвящены эпидемиологии, профилактике и скринингу, диагностике, иммуноонкологии, принципах лечения, хирургическому лечению, лучевой и лекарственной терапии рака легких, инфекционным осложнениям, злокачественной мезотелиоме плевры, новообразованиям вилочковой железы, нейроэндокринным опухолям легкого. Представлены новые подходы в лечении и новые препараты в терапии рака легких. В отдельном разделе представлены последние (2019 г.) Клинические рекомендации «Рак легкого», утвержденные Минздравом России.
Для онкологов, хирургов, терапевтов, студентов медицинских вузов.

© Коллектив авторов, 2020 (текст, иллюстрации)
© Издательство «ГРАНАТ», 2020 (оформление)

ISBN 978-5-906456-46-5

Издательство не несет ответственности за содержание авторских материалов

Авторы и редакторы	4	ГЛАВА 9.	
Сокращения	7	Таргетная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого	
ГЛАВА 1.		<i>Д. Д. Сакаева, Е. В. Реутова</i>	75
Эпидемиология. Терминология		ГЛАВА 10.	
<i>Д. И. Юдин, К. А. Саранцева</i>	9	Антиангиогенная терапия	
ГЛАВА 2.		<i>Е. В. Артамонова</i>	89
Классификация рака легкого		ГЛАВА 11.	
(8-е издание классификации TNM)		Иммунотерапия	
<i>А. Л. Арзуманян, К. П. Лактионов</i>	13	<i>Л. В. Лактионова, К. А. Саранцева, Д. И. Юдин</i>	97
ГЛАВА 3.		ГЛАВА 12.	
Диагностика рака легкого		Принципы лучевой терапии опухолей легкого	
<i>Т. Р. Алексеева, О. А. Малихова, Д. Т. Маринов, В. В. Опекунова, Л. В. Черкес</i>	17	<i>Т. Н. Борисова</i>	113
ГЛАВА 4.		ГЛАВА 13.	
Морфологическая диагностика рака легкого		Принципы лечения метастатического поражения головного мозга при раке легкого	
<i>В. В. Мочальникова, И. В. Цыганова, И. М. Гагарин, Л. В. Мехеда</i>	31	<i>А. В. Смолин, Е. В. Крюков</i>	121
ГЛАВА 5.		ГЛАВА 14.	
Молекулярно-генетическая		Лечение мелкоклеточного рака легкого: химиотерапия и лучевая терапия	
диагностика рака легкого		<i>А. Е. Кузьминов</i>	133
<i>Н. К. Шахпазян</i>	47	Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого	
ГЛАВА 6.		<i>К. К. Лактионов, Е. В. Артамонова, В. В. Бредер, В. А. Горбунова, Ф. В. Моисеенко, Е. В. Реутова, Д. Д. Сакаева, А. В. Смолин, М. Д. Тер-Ованесов</i>	141
Принципы хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого			
<i>Б. Е. Полоцкий, А. К. Аллахвердиев</i>	53		
ГЛАВА 7.			
Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого			
<i>Ф. В. Моисеенко, М. А. Казанцева</i>	61		
ГЛАВА 8.			
Современные подходы к периоперационной терапии рака легкого с позиции доказательной медицины			
<i>М. Д. Тер-Ованесов, А. В. Левицкий</i>	67		



Алексеева Тамара Рубеновна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Аллахвердиев Ариф Керимович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии РМАНПО, заведующий отделом торако-абдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»



Арзумян Алла Леонидовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинических биотехнологий торако-абдоминального отдела «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Артамонова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Борисова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник радиотерапевтического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Гагарин Илья Михайлович — кандидат медицинских наук, сотрудник лаборатории молекулярной диагностики ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»

Горбунова Вера Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Казанцева Мария Александровна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Крюков Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, начальник ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Министерства обороны России



Кузьминов Александр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Лактионов Константин Константинович — доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17 Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н.

Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

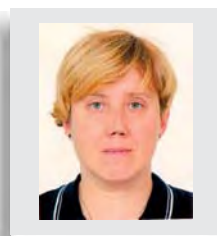


Лактионов Константин Павлович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

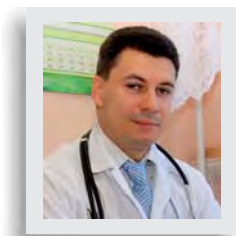
АВТОРЫ И РЕДАКТОРЫ



Лактионова Людмила Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры восстановительной медицины ФГБОУ ДПО Института повышения квалификации ФМБА России, заместитель генерального директора по медицинской части ЗАО «МЦК»



Мочальникова Валерия Васильевна — сотрудник патологоанатомического отделения отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Левицкий Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и гематологии ФПК МР РУДН, заведующий отделением торакальной онкохирургии (ОХО № 5) ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ

Опекунова Виктория Владимировна — хирург, врач-эндоскопист эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Малихова Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая эндоскопическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Полоцкий Борис Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по онкологии Клинической больницы №1 ГК МЕДСИ, лауреат Государственной премии, заслуженный врач России



Маринов Димитр Тодорович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

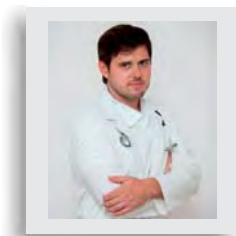


Реутова Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое № 17) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

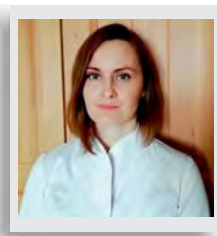
Мехеда Лариса Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая цитологической лабораторией ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



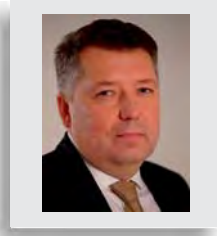
Сакаева Дина Дамировна — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии клинического госпиталя «Мать и дитя» г. Уфа, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Башкирского государственного медицинского университета



Моисеенко Федор Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отделением биотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»



Саранцева Ксения Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Смолин Алексей Владимирович — кандидат медицинских наук, начальник радиологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

АВТОРЫ И РЕДАКТОРЫ



Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и гематологии ФПК МР РУДН, заместитель главного врача ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ по медицинской части (по оказанию хирургической и онкологической помощи),

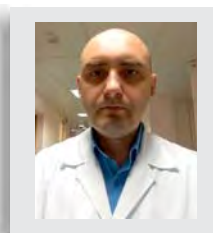
главный научный сотрудник ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Димы Рогачева Минздрава России

Цыганова Ирина Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Черкес Леонид Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-эндоскопист эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Шахпазян Николай Константинович — кандидат медицинских наук, заведующий биобанком отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России



Юдин Денис Иванович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

АД — артериальное давление	ЧКЗ — частота контроля заболевания
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж	ЧО — частичный ответ
БМО — большой морфологический ответ	ЧОО — частота объективного ответа
БРВ — безрецидивная выживаемость	ЧР — частичная ремиссия
ВБП — выживаемость без прогрессирования	ЭКГ — электрокардиография
ВДП — время до прогрессирования	ЭФР — эпидермальный фактор роста
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	AFI — аутофлюоресцентная видеобронхоскопия
ВПЛ — время до прекращения лечения	ALK — анапластическая крупноклеточная лимфома
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер	ASCO — Американское общество медицинской онкологии
ДИ — доверительный интервал	ASTRO — Американское общество радиационной онкологии
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	BRAF — протоонкоген B-Raf
ДО — длительность ответа	CD — кластер дифференцировки
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	CISH — хромогенная гибридизация in situ
ИГХ — иммуногистохимия	CTLA4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4
ИК — иммунные клетки	EBUS — эндобронхиальное ультразвуковое исследование
ИЛ — интерлейкин	ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) — Многоцентровая онкологическая исследовательская группа Востока США
иоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления	EGFR — рецептор эпидермального фактора роста
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ	EUS — эндоскопическое ультразвуковое исследование
КТ — компьютерная томография	FGFR — рецептор фактора роста фибробластов
ЛТ — лучевая терапия	FISH — флуоресцентная гибридизация in situ
МРЛ — мелкоклеточный рак легкого (англ. SCLC)	HLA — человеческий лейкоцитарный антиген
МРТ — магнитно-резонансная томография	IASLC — Международная ассоциация по изучению рака легкого
МСКТ — мультиспиральная КТ	IGRT — радиотерапия, корректируемая по изображениям (image-guided radiation therapy)
НАХТ — неoadъювантная химиотерапия	iHb — индекс гемоглобина
НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого (англ. NSCLC)	KRAS — гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена
НЯ — нежелательное явление	LFS — локальная флуоресцентная спектроскопия
ОВ — общая выживаемость	MAPK — митогенактивируемая протеинакиназа
ОВГМ — облучение всего головного мозга	MDSC — миелоидные супрессорные клетки (myeloid-derived suppressor cells)
ОК — опухолевые клетки	MSI — микросателлитная нестабильность (microsatellite instability)
ОР — относительный риск	NBI — узкоспектральная видеобронхоскопия
ОШ — отношение шансов	NCCN — Национальная всеобщая онкологическая сеть в США (National Comprehensive Cancer Network)
ПЗ — прогрессирование заболевания	NGS — секвенирование нового поколения
ПО — полный ответ	NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа
ПР — полная ремиссия	PAS — ШИК-реакция (Periodic acid–Schiff stain)
ПрО — продолжительность ответа	PDD — аласендуцированная флуоресцентная бронхоскопия
ПХТ — полихимиотерапия	PDGF — тромбоцитарный фактор роста
ПЦР — полимеразная цепная реакция	PD-1 — рецептор программированной клеточной смерти 1
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография	PD-L1 — лиганд рецептора программированной клеточной смерти 1
ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией	PEDF — фактор, выделенный из пигментного эпителия
РНК — рибонуклеиновая кислота	
РОД — разовая очаговая доза	
СЗ — стабилизация заболевания	
СОД — суммарная очаговая доза	
СРТ — стереотаксическая радиотерапия	
СРХ — стереотаксическая радиохирurgia	
УЗИ — ультразвуковое исследование	
ФДГ — фтордезоксиглюкоза	
ФНО — фактор некроза опухоли	
ХТ — химиотерапия	
ЦНС — центральная нервная система	
цПЦР — цифровая ПЦР	

СОКРАЩЕНИЯ

PIGF — плацентарный фактор роста

TBNA — тонкоигольная пункция внутригрудных лимфатических узлов

TGF — тромбоцитарный фактор роста

TMB — опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutation burden)

TTF1 — транскрипционный фактор щитовидной железы 1

VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

WLI — видеобронхоскопия в белом свете

Д. И. Юдин, К. А. Саранцева

Рак легкого занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований, выявляемых в России: в 2018 г. зарегистрировано 55 717 новых случаев (рис. 1.1).

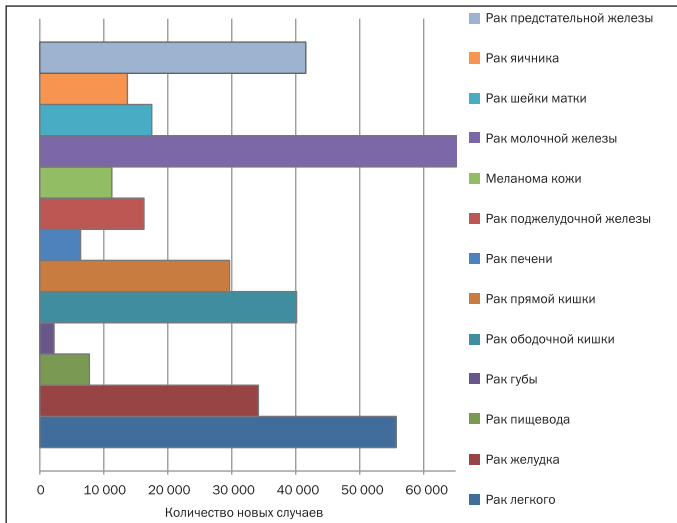


Рис. 1.1. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации в 2018 г.

Смертность от рака легкого на первом году от момента постановки диагноза составила 49%, что уступает только раку печени, поджелудочной железы и пищевода (рис. 1.2).

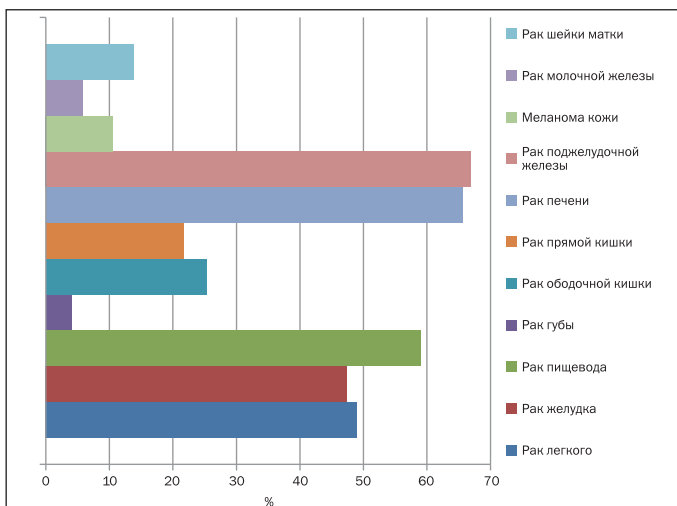


Рис. 1.2. Показатели смертности от злокачественных новообразований на первом году с момента постановки диагноза.

Максимальный показатель смертности на первом году с момента диагностики рака легкого в 2018 г. отмечен в Приволжском и Уральском федеральных округах (50,7%), минимальный — в Дальневосточном федеральном округе (46,1%) (рис. 1.3).

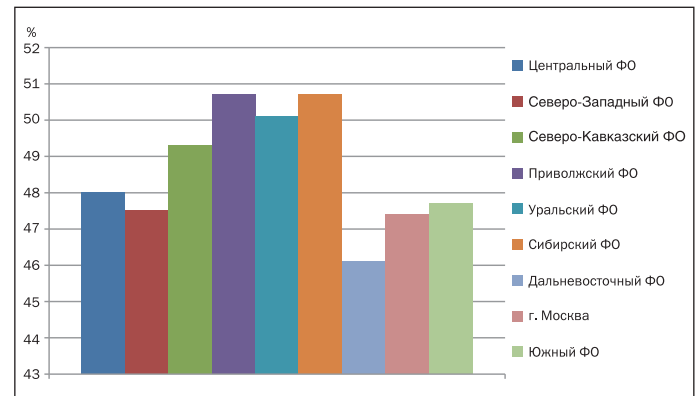


Рис. 1.3. Показатели смертности больных раком легкого на первом году с момента выявления заболевания в разных регионах России, 2018 г. ФО — Федеральный округ.

Ежегодно от рака легкого в России умирает примерно столько же больных, сколько умирает от рака предстательной, поджелудочной, молочной железы и рака ободочной кишки в совокупности (рис. 1.4).

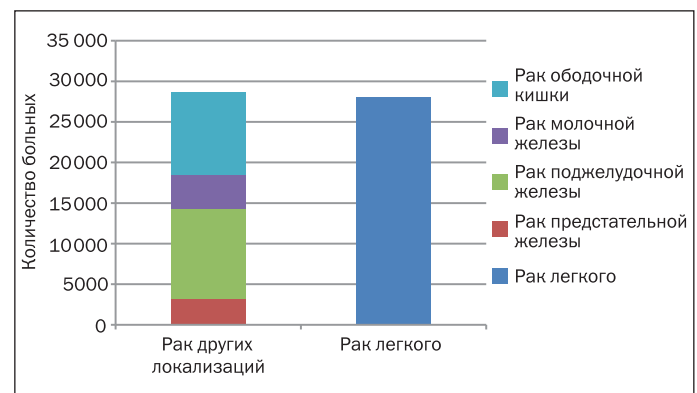


Рис. 1.4. Смертность на первом году от момента диагностики некоторых онкологических заболеваний в России в 2017 г.

Число больных с диагностированным раком легкого росло с 2010 по 2018 г., что может быть обусловлено как ростом количества заболевших, так и улучшением диагностики этого грозного заболевания (рис. 1.5).

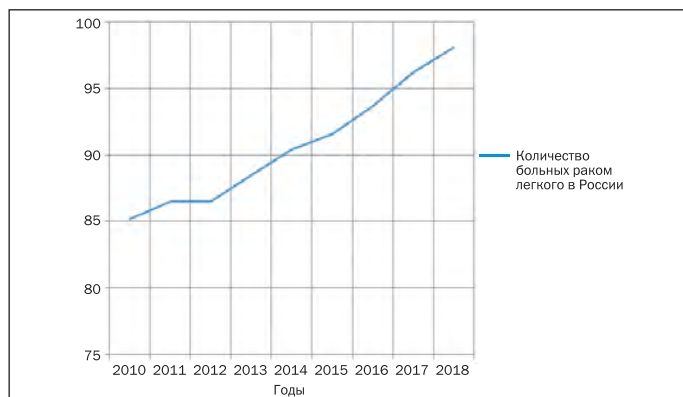


Рис. 1.5. Показатели заболеваемости раком легкого в Российской Федерации в 2010—2018 гг. (на 100 000 населения).

Верификация (морфологическое подтверждение) диагноза рака легкого в России достигает в среднем 79,9%, что, конечно же, нельзя признать удовлетворительным результатом (рис. 1.6). Однако стоит отметить рост данного показателя по сравнению с 2017 г.

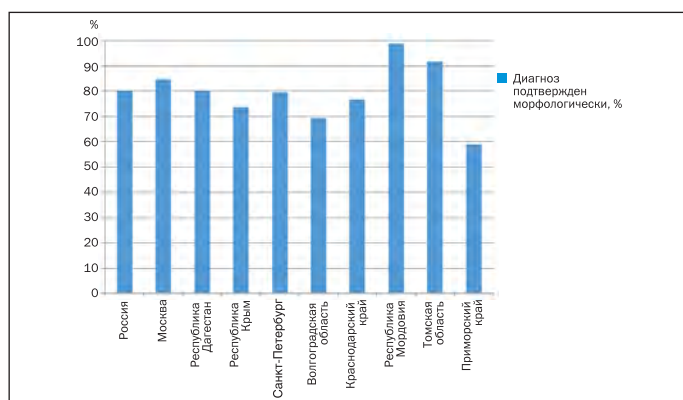


Рис. 1.6. Частота морфологической верификации рака легкого, впервые выявленного в 2018 г., в разных регионах России.

Гистологический тип опухоли у больных коррелирует со статусом курения: аденокарцинома чаще наблюдается у некурящих (62%) (рис. 1.7).



Рис. 1.7. Связь курения с гистотипом рака легкого.

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент постановки диагноза. В 2018 г. в России I—II стадии рака легкого выявлены у 30%, III стадия — у 27,4% и IV — у 41% больных (рис. 1.8). В 1,6% случаев стадия остается неуточненной.

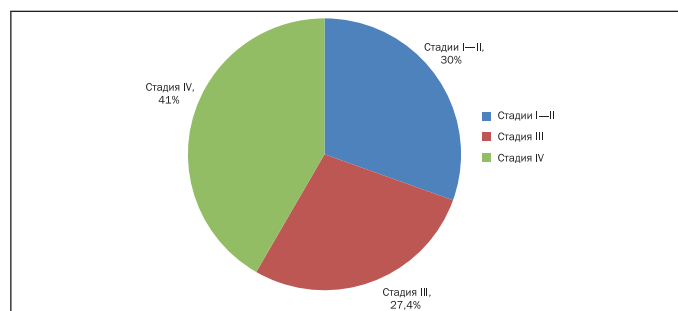


Рис. 1.8. Распределение больных раком легкого в России по стадиям в 2018 г.

Диссеминированный процесс выявляют у большинства больных, однако в последние годы отмечается тенденция к некоторому увеличению частоты диагностики локализованных форм заболевания. Динамика выявления больных с диагнозом «рак легкого» в России с 2005 по 2018 г. отражена на рис. 1.9.

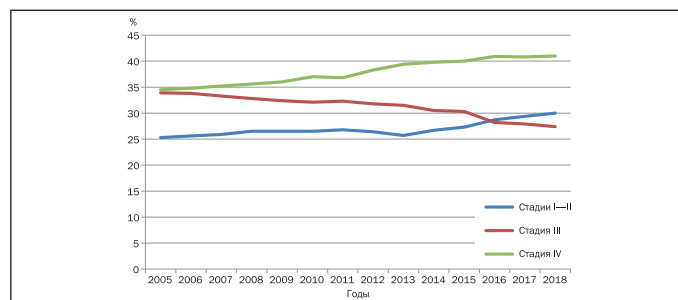


Рис. 1.9. Распределение больных раком легкого в России по стадиям в 2005—2018 гг.

В 2018 г. из 55 717 больных с впервые выявленным раком легкого только у 15 499 проведено радикальное лечение (27,7%) (рис. 1.10).



Рис. 1.10. Варианты лечения больных с впервые выявленным раком легкого в 2018 г.

Основные положения

1. Рак легкого занимает лидирующие позиции по частоте возникновения и смертности от него.
2. Смертность на первом году с момента постановки диагноза составляет 49%.
3. Число больных с впервые выявленным раком легкого с 2010 г. неуклонно растет, при этом в подавляющем большинстве случаев заболевание выявляется на III—IV стадиях (71%).
4. Отмечается рост уровня морфологической верификации, однако по состоянию на 2018 г. он не превышает 79,9%.

Терминология

Рак легкого — злокачественное новообразование, берущее начало из эпителиальных клеток легкого.

Верификация — подтверждение специалистом-морфологом того, что клетки опухоли действительно являются клетками рака.

Химиотерапия — лечение препаратами, подавляющими рост раковых клеток или уничтожающими их.

«Адьювантная» и «неoadьювантная» терапия — термин, относящиеся к медикаментозной терапии в дополнение к хирургическому вмешательству. Если химиотерапия проводится перед хирургической операцией — это «неoadьювантная терапия», если после нее — «адьювантная терапия». Лечение перед операцией призвано уменьшить объем опухоли и, соответственно, улучшить условия оперирования, а также воздействовать на микрометастазы, которые в данный момент, возможно, не проявляют себя. Лечение после операции направлено на уничтожение возможно оставшихся в организме опухолевых клеток.

Таргетная терапия — в последние годы вследствие успехов в молекулярно-генетической диагностике начали выделять подгруппы с определенными мутациями в клетках опухоли: EGFR-положительные, ALK-положительные, ROS1-положительные опухоли и т. д. Изу-

чаются десятки мутаций, для каждой из которых существуют свои целевые («таргетные») препараты, эффективные только при наличии мутации.

Антиангиогенная терапия — введение специальных препаратов, блокирующих процесс образования новых сосудов.

Лучевая терапия — использование ионизирующего излучения для уничтожения злокачественной опухоли.

Химио-лучевая терапия — совместное применение химиотерапии и лучевой терапии приводит к усилению их эффективности.

Протонная терапия — разновидность лучевой терапии, при которой воздействие производится пучком протонов. Если при использовании традиционных источников излучения энергия пучка теряется постепенно и, соответственно, страдают здоровые ткани между кожей и опухолью, то тяжелые протоны «отдают» энергию окружающим тканям на определенной глубине, непосредственно в опухоли.

«Гамма-нож», «кибернож» — еще один из современных подходов в лучевой терапии злокачественных опухолей, призванный максимально воздействовать на опухолевые клетки, не повреждая при этом здоровые ткани.

Иммунотерапия — метод воздействия на иммунную систему с целью получения лечебного эффекта; является одним из наиболее старых методов лечения злокачественных опухолей.

Литература

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований 2014 г. Евразийский онкологический журнал 2016; № 4:692–879.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. — М., 2019.
3. Stahel R., Peters S., Garassino M. (eds.). Thoracic Tumours Essentials for Clinicians. — ESMO Press, 2014.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЛЕГКОГО (8-е ИЗДАНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ TNM)

А. Л. Арзуманян, К. П. Лактионов

При подготовке к 8-му изданию классификации TNM для рака легкого IASLC (International Association for the study of Lung Cancer, Международная ассоциация по изучению рака легкого) и их партнеры из организации «Исследования рака и биостатистика» (Cancer Research and Biostatistics, CRAB) отобрали для анализа 77 156 случаев рака легкого, из них 70 967 случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и 6189 случаев мелкоклеточного рака легкого (МРЛ). Анализ случаев НМРЛ дал возможность пересмотреть определения категорий T, N и M и результирующей стадии TNM.

Размер T по-прежнему остается важной определяющей характеристикой и является основным показателем для всех категорий T, но добавлены новые разделяющие точки — 1 и 4 см. В результате появились новые категории T, а другие категории были перераспределены. Опухоли, прорастающие в диафрагму, были классифицированы как T4, а категория опухолей, располагающихся на расстоянии менее 2 см от карины, но без инвазии самой карины, или опухолей, вызывающих ателектаз и обструктивный пневмонит, была понижена до T2. Категория M1a осталась неизменной, в то время как категория M1b перераспределена для описания «олигометастатических» случаев, когда в одном отдаленном органе имеет место один метастаз. Возникла также категория M1c для описания множественных метастазов в одном или более отдаленных органах/тканях.

Как и в предыдущих изданиях классификации, есть три компонента, которые описывают анатомическую характеристику опухоли:

T — для первичной опухоли;

N — для поражения лимфатических узлов;

M — для метастазов.

T-классификация выполняется с использованием КТ, а N- и M-классификации — с использованием КТ и ПЭТ-КТ.

Классификация может быть использована при предоперационной визуализации и клинической классификации iTNM/cTNM, но также применима для окончательной патологической постановки диагноза (классификация pTNM), для рестадирования после терапии и при рецидивах (классификации uTNM и rTNM). Ниже представлена классификация TNM (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Классификация TNM

T — первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена, или опухоль доказана наличием злокачественных клеток в мокроте или бронхиальных смывах, но не визуализируется рентгенологическими методами или при бронхоскопии
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома in situ (a)

T1	Опухоль 3 см или менее в наибольшем размере, окружена легочной паренхимой или висцеральной плеврой, при бронхоскопии нет признаков инвазии проксимальнее долевого бронха (опухоль не локализуется в главном бронхе) (b)
T1mi	Минимально инвазивная аденокарцинома (c)
T1a	Опухоль 1 см или менее в наибольшем размере (b)
T1b	Опухоль от 1 до 2 см в наибольшем измерении (b)
T1c	Опухоль от 2 до 3 см в наибольшем размере (b)
T2	Опухоль от 3 до 5 см; или опухоль со следующим распространением (d): вовлечен главный бронх, независимо от расстояния до карины, но без вовлечения карины; врастает в висцеральную плевру; связана с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который распространяется в прикорневых отделах, включая часть или все легкое
T2a	Опухоль от 3 до 4 см в наибольшем размере, или размер не может быть определен (например, когда опухоль неотделима от ателектаза)
T2b	Опухоль от 4 до 5 см в наибольшем размере
T3	Опухоль более 5 см, но не более 7 см в наибольшем размере, или с инвазией в: грудную стенку (включая париетальную плевру и опухоли верхней борозды); диафрагмальный нерв; париетальный перикард либо наличие другого опухолевого узла в той же доле, что и первичный узел
T4	Опухоль более 7 см или любого размера с инвазией в диафрагму, средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный нерв, пищевод, тела позвонков, висцеральный перикард, отдельный опухолевый узел в другой ипсилатеральной доле, нежели первичная опухоль
N — регионарные лимфатические узлы	
Nx	Невозможно дать оценку регионарным лимфатическим узлам
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных корневых лимфатических узлах, или метастазы во внутрилегочных лимфатических узлах, включая прямое поражение лимфатических узлов
N1a	Поражены лимфатические узлы одного коллектора N1
N1b	Поражены лимфатические узлы нескольких коллекторов N1
N2	Метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или субкаринальных лимфатических узлах
N2a1	Поражены лимфатические узлы у одного коллектора N2 без вовлечения лимфатических узлов коллектора N1 (скип-метастаз)
N2a2	Поражены лимфатические узлы одного коллектора N2 с вовлечением лимфатических узлов коллектора N1
N2b	Множественное вовлечение лимфатических узлов коллектора N2
N3	Метастазы в контралатеральных медиастинальных, hilarных, любых лестничных или надключичных лимфатических узлах
M — отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Опухолевые узлы в контралатеральном легком, опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардиальный выпот
M1b	Одиночный отдаленный опухолевый узел
M1c	Множественные внелегочные метастазы в одном или нескольких органах

Классификация регионарных лимфатических узлов IASLC (2009 г.)

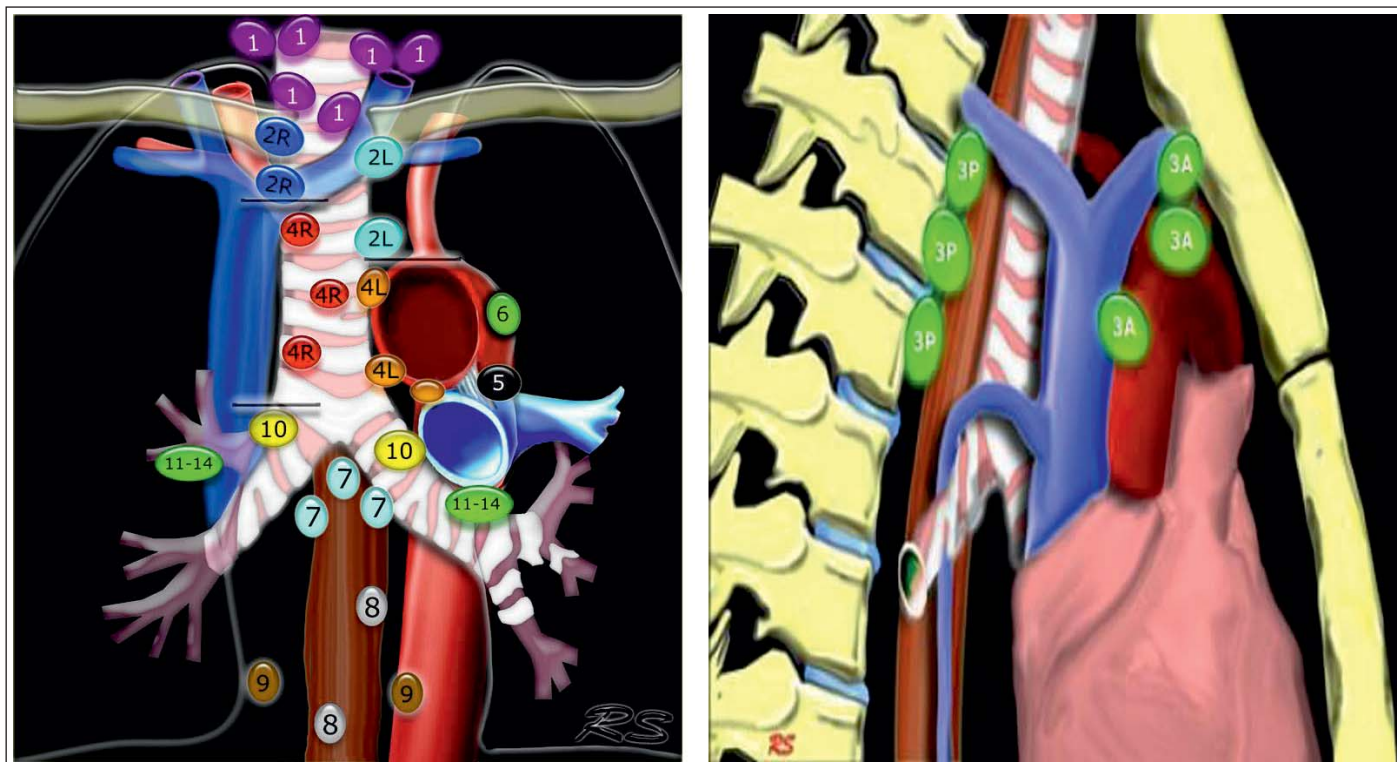


Рис. 2.1. Классификация регионарных лимфатических узлов.

Надключичные лимфатические узлы 1

1 Нижние шейные, надключичные и лимфатические узлы вырезки грудины (левые и правые). Распологаются по обе стороны от срединной линии трахеи в нижней трети шеи и надключичных областях, верхней границей является нижний край перстневидного хряща, нижней — ключицы и яремная вырезка рукоятки грудины.

Верхние медиастинальные лимфатические узлы 2–4

2L Левые верхние паратрахеальные располагаются вдоль левой стенки трахеи, от верхнего края рукоятки грудины до верхнего края дуги аорты.

2R Правые верхние паратрахеальные располагаются вдоль правой стенки трахеи и спереди от трахеи до ее левой стенки, с уровня верхнего края рукоятки грудины до нижней стенки левой плечеголовной вены в зоне пересечения с трахеей.

3A Преваскулярные лимфатические узлы не примыкают к трахее, как узлы 2-й группы, а располагаются кпереди от сосудов (от задней стенки грудины до передней стенки верхней полой вены справа и передней стенки левой сонной артерии слева).

3P Превентробральные (ретротрахеальные) располагаются в заднем средостении, не примыкают к трахее, как узлы 2-й группы, а локализуются кзади от пищевода.

4R Нижние паратрахеальные от пересечения нижнего края плечеголовной вены с трахеей до нижней границы непарной вены, вдоль правой стенки трахеи до ее левой стенки.

4L Нижние паратрахеальные от верхнего края дуги аорты до верхнего края левой главной легочной артерии.

Аортальные лимфатические узлы 5–6

5 Субаортальные лимфатические узлы располагаются в аортопульмонарном окне, латеральнее артериальной связки, они расположены не между аортой и легочным стволом, а латеральнее них.

5 Парааортальные лимфатические узлы лежат спереди и сбоку от восходящей части дуги аорты.

Нижние медиастинальные лимфатические узлы 7–9

7 Подкаринальные лимфатические узлы.

8 Параэзофагеальные лимфатические узлы. Лимфатические узлы ниже уровня карины.

9 Узлы легочной связки. Лежат в пределах легочной связки.

Корневые, долевыe и субсегментарные лимфатические узлы 10–14

Все эти группы относятся к лимфатическим узлам стадии N1. Узлы корня легкого располагаются вдоль

главного бронха и сосудов корня легкого. Справа они распространяются от нижнего края непарной вены до области деления на долевые бронхи, слева — от верхнего края легочной артерии. Граница между лимфатическими узлами 10-й и 14-й группы находится на правой нижней границе непарной вены и на левой верхней границе легочной артерии (отличие N1 и N2 стадий). Достаточно важно разделять лимфатические узлы 1-й группы и 2/3-й групп (отличие стадий N3 и N2). Нижняя граница лимфатических узлов 1-й группы с обеих сторон — это ключицы, а если оценивать по средней линии, то верхней границей будет рукоятка грудины. Границей между группами лимфатических узлов 4R и 4L является левый латеральный контур трахеи, а не срединная линия. Ниже представлено стадирование N для пораженных лимфатических узлов отдельно правого и левого легкого.

Стадирование N для правого легкого

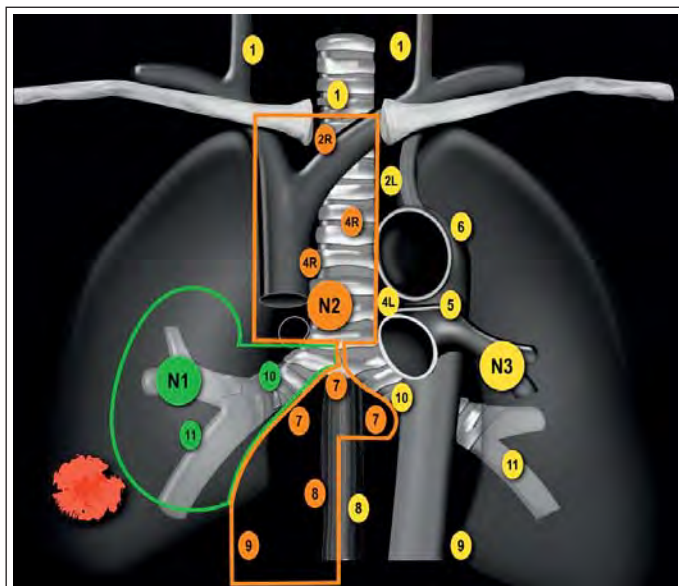


Рис. 2.2. Стадии N для правого легкого.

Стадия N1 — лимфаденопатия ипсилатеральных перибронхиальных и/или hilarных лимфатических узлов (нумерация групп — 10R–14R).

Стадия N2 — лимфаденопатия ипсилатеральных медиастинальных и/или субкаринальных лимфатических узлов (нумерация групп — 2R, 3aR, 3p, 4R, 7, 8R, 9R).

Стадия N3 — лимфаденопатия контралатеральных медиастинальных и/или hilarных лимфатических узлов, а также поражение надключичных лимфатических узлов (нумерация групп — 1, 2L, 3aL, 4L, 5, 6, 8L, 9L, 10L–14L).

Стадирование N для левого легкого

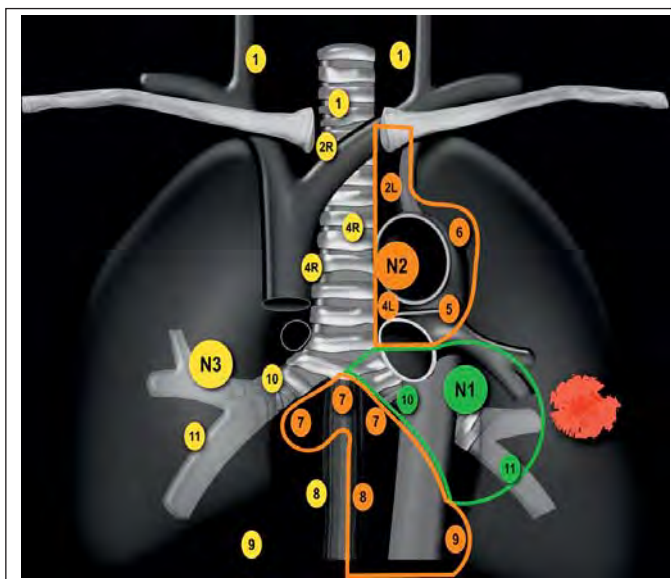


Рис. 2.3. Стадии N для левого легкого.

Стадия N1 — лимфаденопатия ипсилатеральных перибронхиальных и/или hilarных лимфатических узлов (нумерация групп — 10L–14L).

Стадия N2 — лимфаденопатия ипсилатеральных медиастинальных и/или субкаринальных лимфатических узлов (нумерация групп — 2L, 3aL, 4L, 5, 6, 7, 8L, 9L).

Стадия N3 — лимфаденопатия контралатеральных медиастинальных и/или hilarных лимфатических узлов, а также поражение надключичных лимфатических узлов (нумерация групп — 1, 2R, 3aR, 3p, 4R, 8R, 9R, 10R–14R).

Таблица 2.2. Результирующее стадирование

Без наличия опухолевого узла	TX	N0	M0
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA <i>Пятилетняя выживаемость до 92%</i>	T1	N0	M0
Стадия IA1	T1mi		M0
	T1a	N0	M0
Стадия IA2	T1b		M0
Стадия IA3	T1c		M0
Стадия IB <i>Пятилетняя выживаемость — 68%</i>	T2a	N0	M0
Стадия IIА <i>Пятилетняя выживаемость — 60%</i>	T2b	N0	M0
Стадия IIВ <i>Пятилетняя выживаемость — 53%</i>	T1a–c, T2a	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIА <i>Пятилетняя выживаемость — 36%</i>	T1a–c, T2a	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Стадия IIIВ <i>Пятилетняя выживаемость — 26%</i>	T1a–c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0

Стадия IIIС Пятилетняя выживаемость — 13%	T3, T4	N3	M0
Стадия IV	Any T	Any N	M1
Стадия IVA Пятилетняя выживаемость — 10%	Any T	Any N	M1a, M1b
Стадия IVB Пятилетняя выживаемость — 0%	Any T	Any N	M1c

В 8-м издании классификации TNM отдельно разбираются прогностические факторы риска для операбельного и местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (табл. 2.3 и 2.4).

Таблица 2.3. Прогностические факторы риска операбельного НМРЛ

Прогностические факторы	Связанные с опухолевым процессом	Связанные с больным	Связанные с лечением
Основные	Категории T и N Прорастание капсулы лимфатического узла	Потеря в весе Состояние больного	Чистота краев резекции Качество медиастинальной диссекции
Дополнительные	Гистологический тип Инвазия в сосуды Степень злокачественности	Пол	
Перспективные	Молекулярные/биологические маркеры	Качество жизни Семейное положение	

Таблица 2.4. Прогностические факторы риска распространенного (местнораспространенного или метастатического) НМРЛ

Прогностические факторы	Связанные с опухолевым процессом	Связанные с больным	Связанные с лечением
Основные	Степень обструкции верхней полой вены	Потеря в весе Состояние больного	Химиотерапия Таргетная терапия
Дополнительные	Количество метастазов Наличие плеврита Наличие метастазов в печени Уровень гемоглобина Уровень лактатдегидрогеназы Уровень альбумина	Пол Выраженность симптомов заболевания	
Перспективные	Молекулярные/биологические маркеры	Качество жизни Семейное положение Тревога, депрессия	

Основные положения

В главе рассмотрены основные положения 8-го издания классификации TNM для рака легкого. Выделены отличия от предыдущей версии классификации, освещено итоговое стадирование рака легкого. Рассмотрена классификация регионарных лимфатических узлов IASLC 2009 г. с иллюстративным материалом. Отдельно описаны прогностические факторы риска операбельного и распространенного НМРЛ, которые выделены в 8-й классификации TNM.

Литература

- Goldstraw P., Chansky K., Crowley J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J thorac oncol 2016; 11:39–51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
- Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J thorac oncol 2015; 10:990–1003. doi:10.1097/JTO.0000000000000559
- The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification.
- Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.
- El-Sherief A. H., Lau C. T., Wu C. C. et al. Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lymph Node Map: Radiologic Review with CT Illustration. Radiographics 2014; 34:1680–1691.
- Rami-Porta R., Crowley J. J., Goldstraw P. The Revised TNM Staging System for Lung Cancer Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009; 15:4–9.
- Goldstraw P. New Guidelines for the Classification and Staging of Lung Cancer: TNM Descriptor and Classification Changes in the 8th Edition. <https://www.ers-education.org/lrmedia/2016/pdf/298576.pdf>
- Топография лимфатических узлов легких и средостения / Картирование лимфатических узлов при раке легкого. Источник: <https://radiographia.info/article/mediastinal-lymph-nodes>

Т. Р. Алексеева, О. А. Малихова, Д. Т. Маринов, В. В. Опекунова, Л. В. Черкес

Опухоли легких очень разнообразны по своему происхождению, гистологическому строению, локализации и особенностям клинического течения. Доброкачественные опухоли легких составляют около 7–10% всех новообразований легких. Рак легкого остается одним из самых серьезных заболеваний. В последние годы распространение этой формы рака приобрело эпидемический характер, оправдываются наихудшие прогнозы ВОЗ по росту заболеваемости и смертности. В настоящее время у большинства больных (60–80%) с вновь выявленным НМРЛ в России заболевание диагностируется на III–IV стадии, что требует медикаментозного лечения. По своей частоте в промышленно развитых странах рак легкого уступает только злокачественным опухолям желудка. В России среди мужского населения наиболее часто регистрируют рак легкого — 22,3%, который является основной причиной смерти от онкологических заболеваний у мужчин — 30,8% среди всех злокачественных новообразований.

Сравнительная оценка эффективности программ скрининга как метода выявления злокачественных новообразований легких показала, что выявление небольших по размерам опухолей не уменьшает смертности от рака легкого [10]. Кроме того, отмечено, что КТ является чувствительным методом выявления очаговых образований в легких, при этом 98,0% выявленных очаговых образований оказались доброкачественными, что требовало дополнительных диагностических действий и дальнейшего наблюдения [4, 6].

Клиническая картина

При наличии рака легких симптомы, вызванные опухолью, тесно переплетаются с симптомами сопутствующих осложнений. Клиническая картина заболевания определяется по большей части клинико-анатомической формой опухоли. Первичные (местные) симптомы — кашель, одышка, боль в груди, кровохарканье. Вторичные симптомы появляются в результате сопутствующих воспалительных осложнений, регионарного или отдаленного метастазирования, инвазии прилежащих органов [1, 5]. Общие симптомы — слабость, утомляемость, недомогание, снижение аппетита — обусловлены общим влиянием развивающейся опухоли на организм. Паранеопластические симптомы (синдромы) — остеоартропатия, синдром Кушинга, мигрирующий тромбофлебит, нейро- и миопатии и т. п. [9].

Центральный рак легкого

Самыми частыми жалобами больных центральным раком легких являются кашель, кровохарканье, одышка, боль в груди, повышение температуры тела, потливость, общая слабость. В ответ на появление опухоли в слизистой оболочке бронха возникает кашель (у 80–90% больных), вначале сухой, затем со светлой мокротой, иногда с прожилками крови; это обусловлено не столько распадом самой опухоли, сколько разрывом мелких кровеносных сосудов. С ростом опухоли

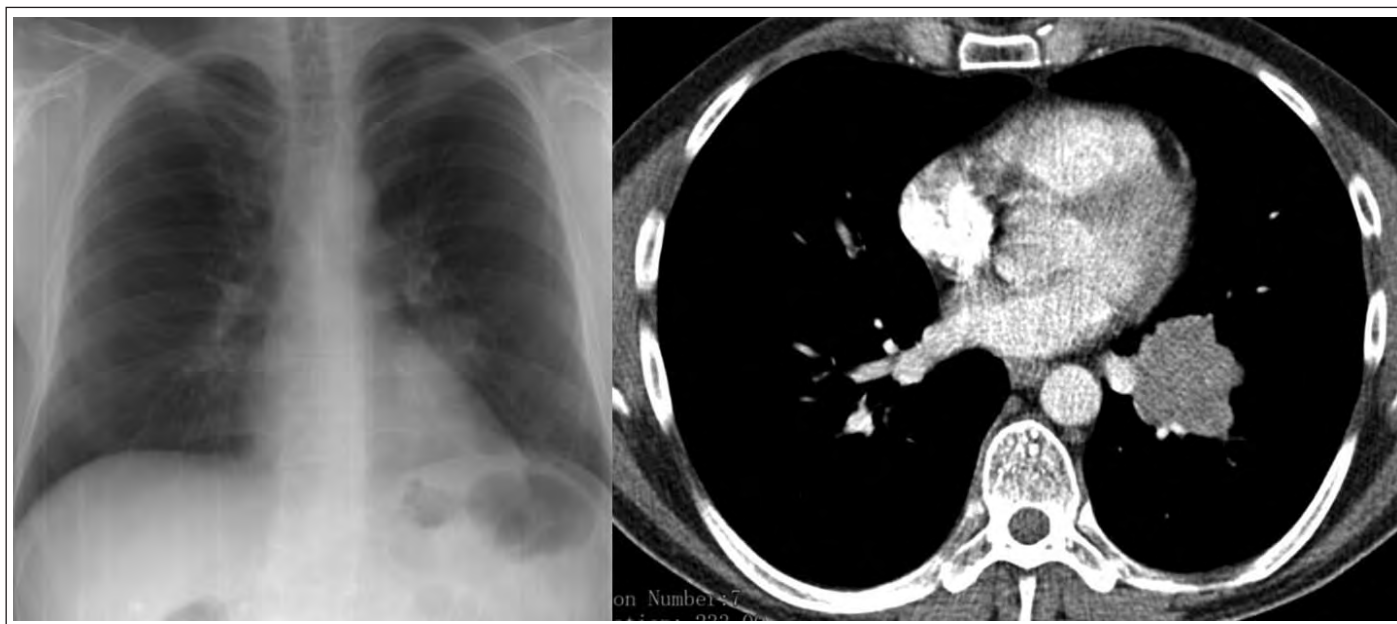


Рис. 3.1. Узловая эндобронхиальная форма роста опухоли (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

нарушается дренажная функция бронха — развивается гиповентиляция соответствующего сегмента или доли легкого, а в дальнейшем — ателектаз. Одышка наблюдается у 30–40% больных и выражена тем больше, чем больше просвет пораженного бронха. Боль в грудной клетке на стороне опухоли встречается в 60–65% случа-

ев. Наиболее характерной чертой в клинической картине центрального рака легких являются признаки обтурационной пневмонии [5, 9].

Трудности при выявлении центрального рака легкого обусловлены формой роста опухоли относительно стенки бронха [6].

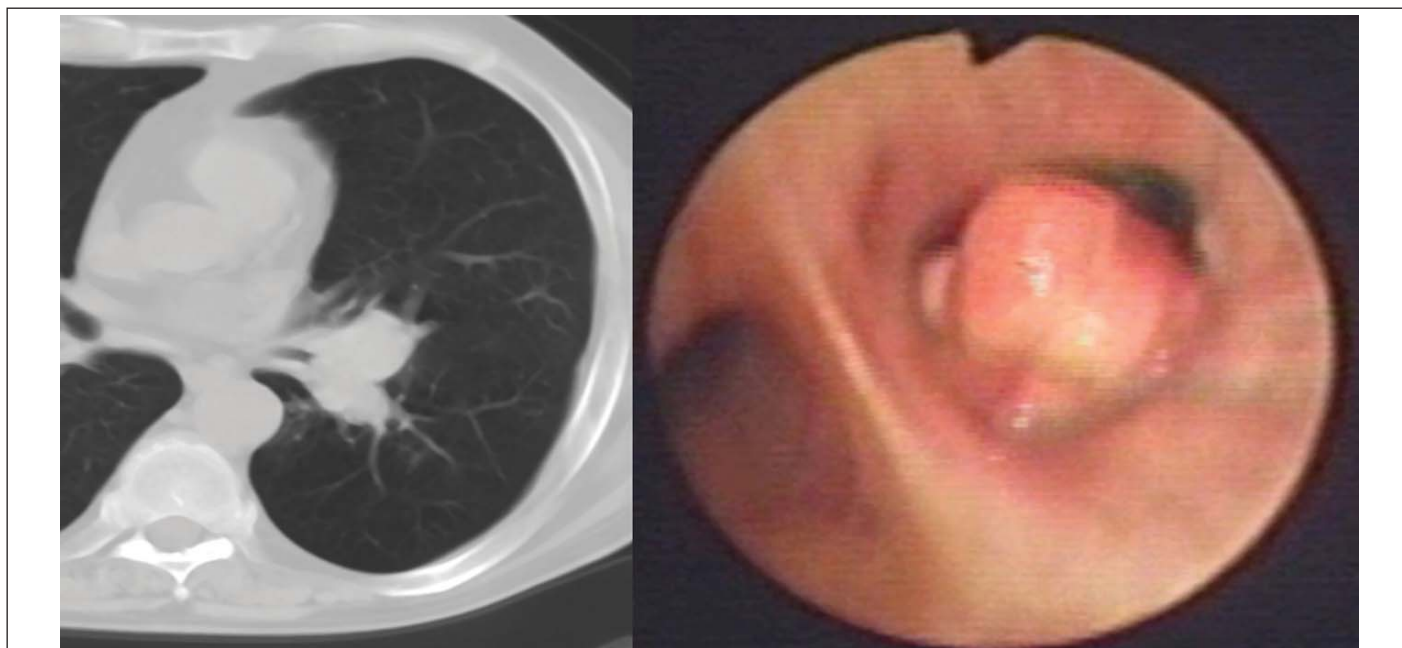


Рис. 3.2. Узловая эндобронхиальная форма роста опухоли (признаков нарушения вентиляции не обнаружено, при фиброbronхоскопии видно, что опухоль выступает в просвет бронха, но не перекрывает его) (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

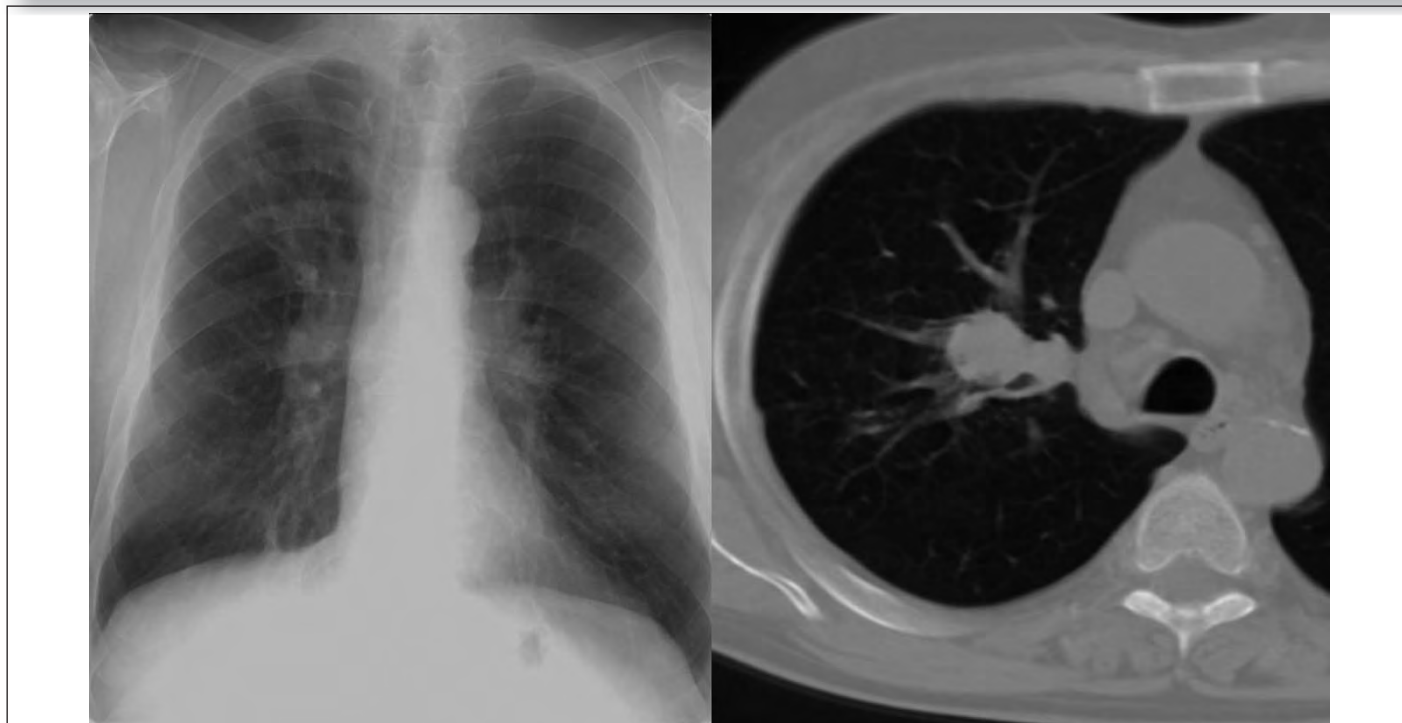


Рис. 3.3. Экзобронхиально растущая опухоль сдавливает просвет верхнедолевого бронха и вызывает гиповентиляцию верхней доли (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

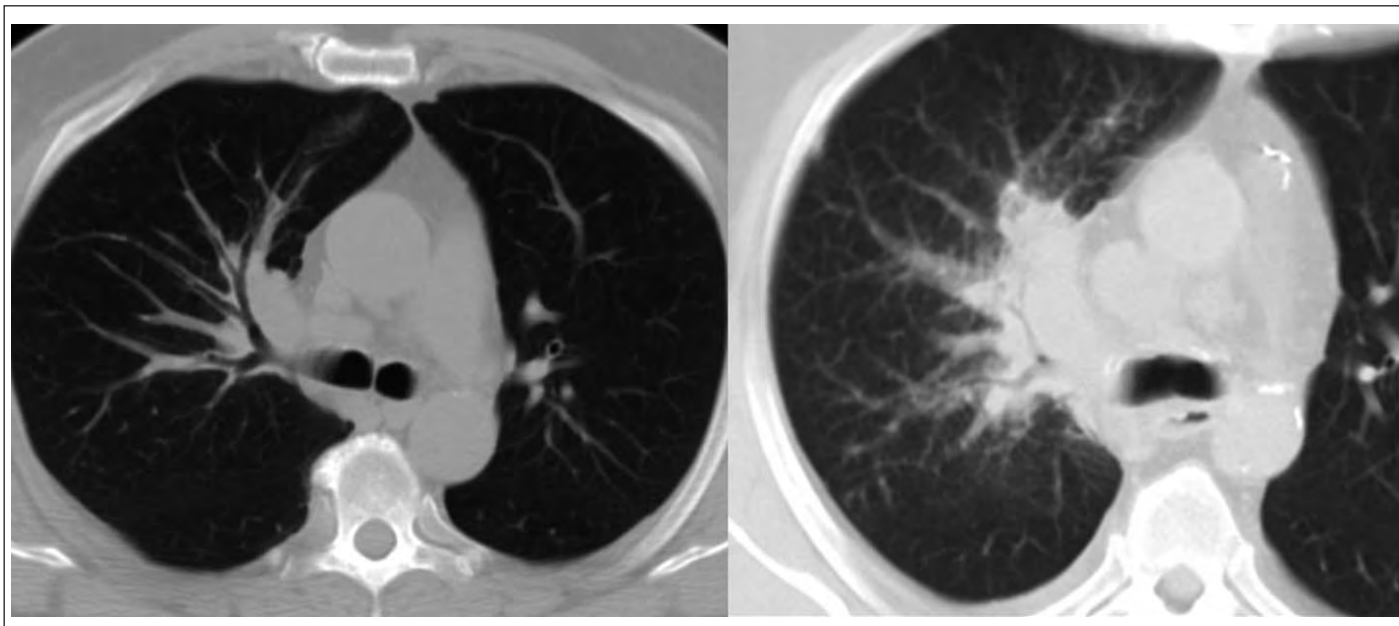


Рис. 3.4. Перибронхиально растущая опухоль, вызывающая неравномерное сужение просветов бронхов (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

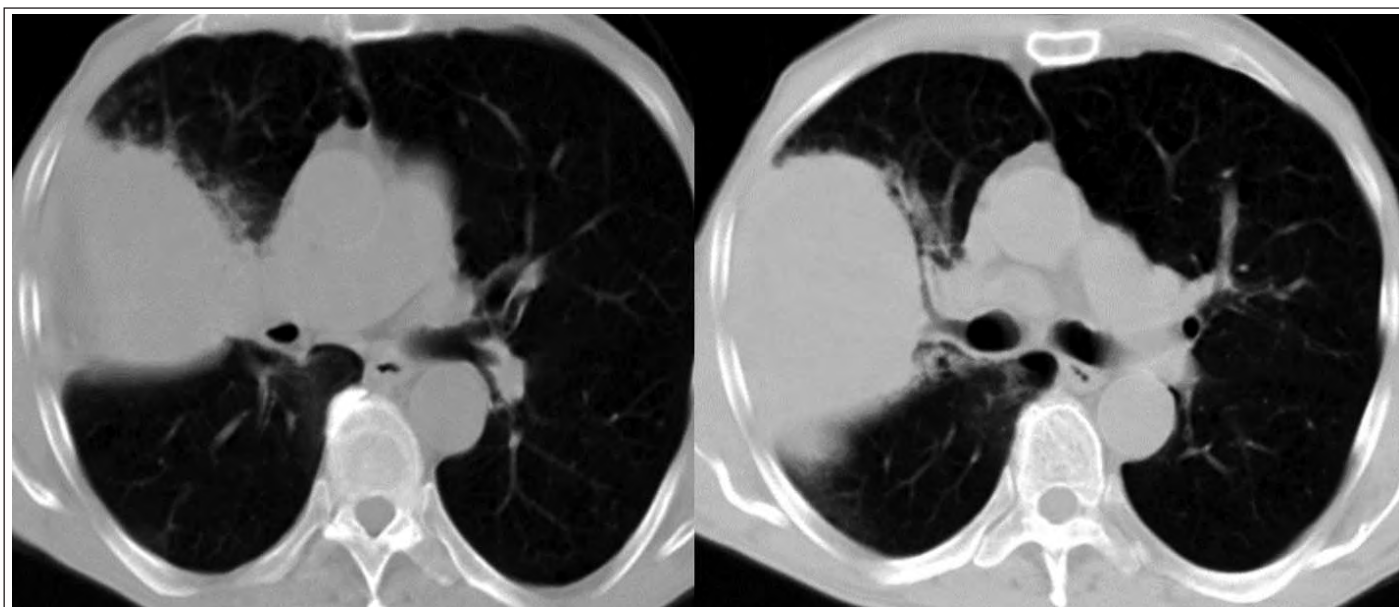


Рис. 3.5. Смешанная форма роста опухоли (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

Периферический рак легкого

В этом случае заболевание длительное время протекает бессимптомно и клинически распознается поздно. Первые симптомы появляются лишь тогда, когда опухоль распространяется на соседние структуры. Наиболее характерными симптомами периферического рака

легких являются боль в груди и одышка. Когда опухоль распространяется на бронх и суживает его просвет, клиническая картина периферического рака становится похожей на картину центрального рака. Однако в отличие от центрального рака при рентгенологическом исследовании на фоне ателектаза обнаруживается тень самой опухоли [13].

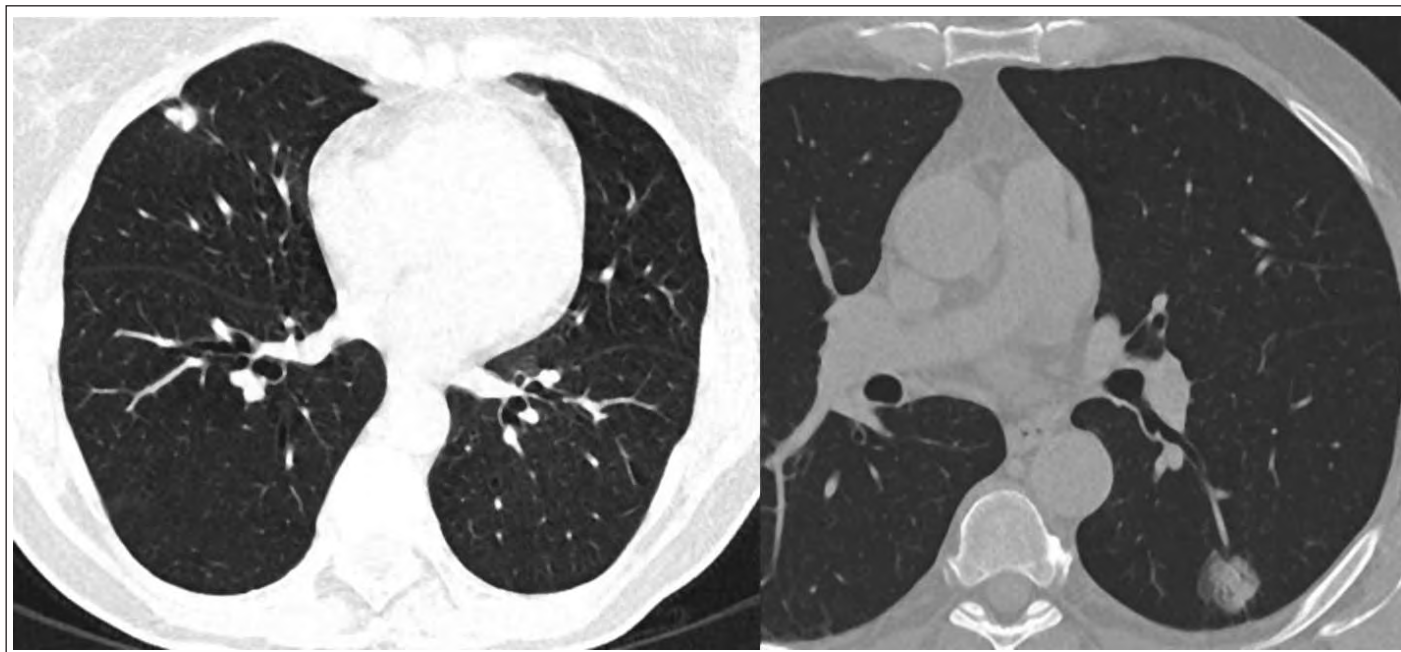


Рис. 3.6. Периферический рак легкого, узловая форма роста (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

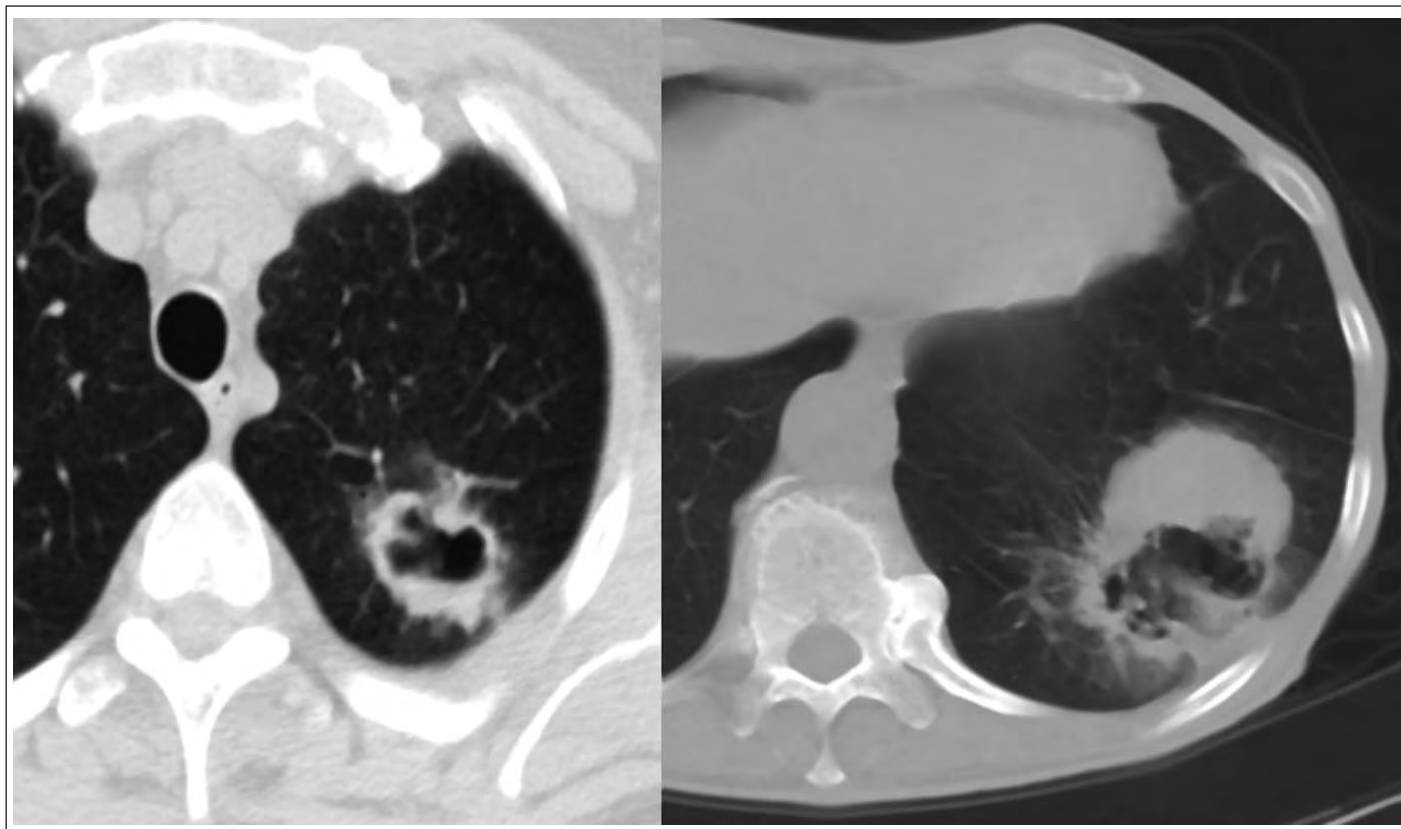


Рис. 3.7. Периферический рак легкого (полостная форма роста опухоли) (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

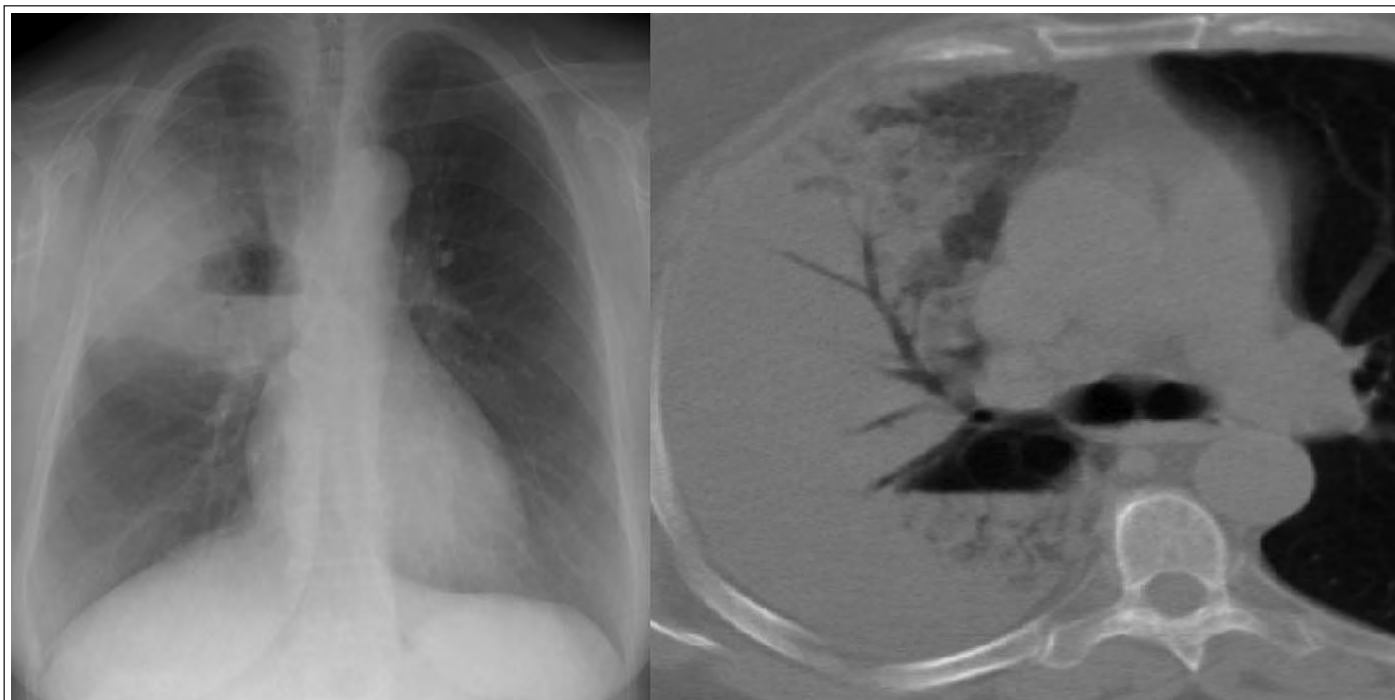


Рис. 3.8. Периферический рак легкого (пневмониеподобная форма роста опухоли) (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

При наличии периферического рака верхушки легкого может наблюдаться симптомокомплекс, описанный Пенкостом (H. Pancoast) в 1924 г. (боль в участке плечевого сустава и плеча, атрофия мышц предплечья, синдром Горнера). Рентгенологическими особенностями этой формы стоит считать локализацию опухолевого узла в области верхушки, сравнительно быстрое прорастание плевры, деструкцию I–II ребер, а иногда и поперечных отростков позвонков [9].

Медиастинальная форма рака легкого

Эта форма не является ранней и самостоятельной. Чаще всего отмечается метастатическое поражение лимфатических узлов средостения при невозможности выявления первичной опухоли легких либо большая опухоль, расположенная в корне легких или медиастинальных сегментах [17].



Рис. 3.9. КТ-картина периферического рака верхушки левого легкого (рак Пенкоста) (из личного архива Д. Т. Маринова).

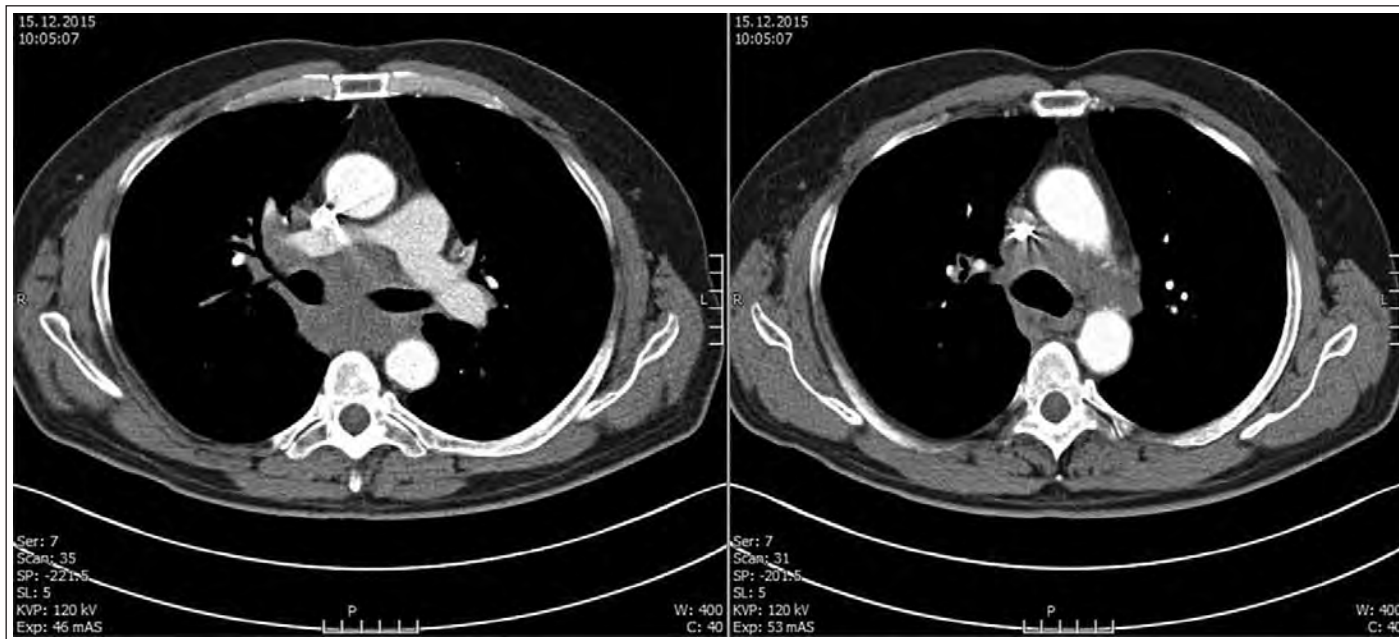


Рис. 3.10. КТ-картина медиастинальной формы рака легкого (данные S. Patel, MSIV University of Massachusetts Medical School Beth Israel Deaconess Medical Center).



Рис. 3.11. КТ-картина конгломерата паратрахеальных лимфоузлов со сдавлением верхней полой вены и «открытыми» коллатерали (данные S. Patel, MSIV University of Massachusetts Medical School Beth Israel Deaconess Medical Center).

Первые клинические признаки при такой локализации опухоли представлены болью за грудиной, распираем, одышкой. Позже присоединяются цианоз, отек шеи, расширение вен передней грудной стенки — так называемый синдром верхней полой вены [15, 20].

Методы обследования

Учитывая многообразие клинических проявлений опухолей легких и их зависимость от клинико-анатомиче-

ской формы роста, необходимы различные алгоритмы обследования.

Рентгеноскопия дает возможность оценить функциональное и морфологическое состояние легких. Кроме того, она позволяет выбрать оптимальную проекцию и сделать прицельный снимок [11, 21].

Спиральная КТ позволяет избежать пропуска участков легочной ткани при исследовании из-за разной глубины задержки дыхания больным [3, 19].

МСКТ с внутривенным контрастированием позволяет уточнить локализацию и местную распространен-

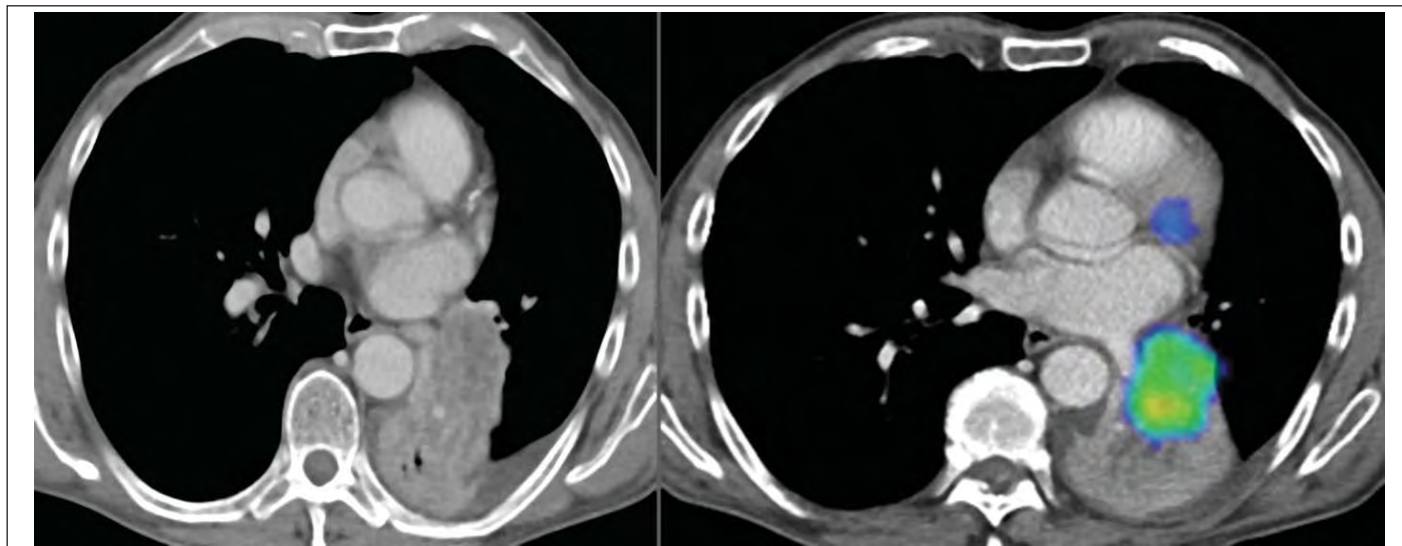


Рис. 3.12. Центральный рак нижнедолевого бронха левого легкого с ателектазом нижней доли, выпотом в левую плевральную полость. При ПЭТ-КТ выявляется увеличенный лимфатический узел в средостении (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

ность опухолевого процесса. Это дает возможность решить, как лучше всего получить материал для морфологического исследования.

«Представьте себе идеального наблюдателя, который отмечает, насколько активной жизнью живет каждая клетка вашего тела. При этом его присутствие не нарушает ход естественных процессов в организме — те сигналы, благодаря которым мы видим все патологические очаги в организме, сами являются частью обменных процессов. Все остальные методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) позволяют различать только структуру органов и тканей, но не наблюдать за жизнью клеток. Это уникальная особенность ПЭТ» (Michael Phelps, Ph. D., отдел молекулярной и медицинской фармакологии Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе).

ПЭТ — диагностическо-прогностический метод, основанный на регистрации распределения в организме позитронизлучающих радионуклидов, которыми могут быть маркированы многие биологически активные вещества [14, 16]. Трехмерность визуализации основана на способности радиоактивного изотопа накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью. Носителями позитронных излучателей могут быть аминокислоты, углеводы, нуклеиновые кислоты, гормоны и их производные, лекарственные препараты и другие биологически активные вещества. Изотопы для ПЭТ производятся в специальных ускорителях элементарных частиц, циклотронах. ^{18}F -2-деокси-D-глюкоза (^{18}F ФДГ) обладает достаточно длительным, до 110 минут, периодом полураспада фтора-18, дает возможность оценить углеводный обмен как показатель уровня метаболических процессов в нормальных и патологических тканях [18, 19].

ПЭТ позволяет определить уровень метаболической активности патологически измененной ткани легкого и

дает возможность достоверно оценить состояние внутригрудных лимфатических узлов [3].

В настоящее время в клинической практике широко используются гибридные технологии ПЭТ-КТ, что значительно улучшает визуализацию внутригрудных лимфатических узлов по сравнению с КТ [19].

Это дает возможность уже на дооперационном этапе определить локализацию опухоли, оценить местную, регионарную распространенность опухолевого процесса согласно Международной классификации рака легкого по системе TNM.

При ПЭТ-КТ в процессе одного исследования производится высокочувствительное сканирование всего тела с одновременной визуализацией первичного очага, зон регионарного метастазирования и отдаленных метастазов.

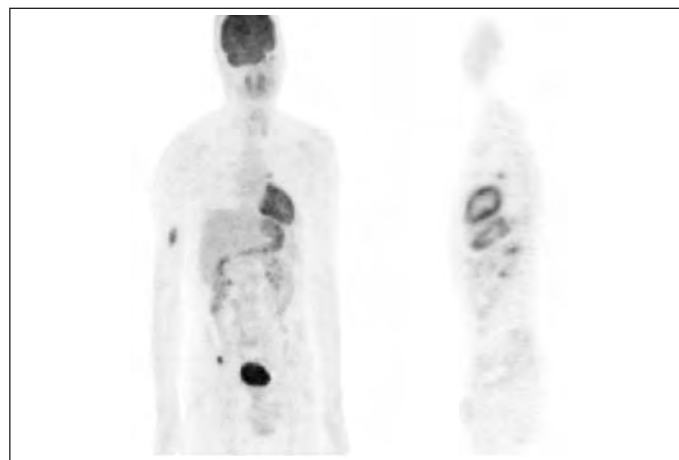


Рис. 3.13. При ПЭТ-КТ обнаружены отдаленные метастазы (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

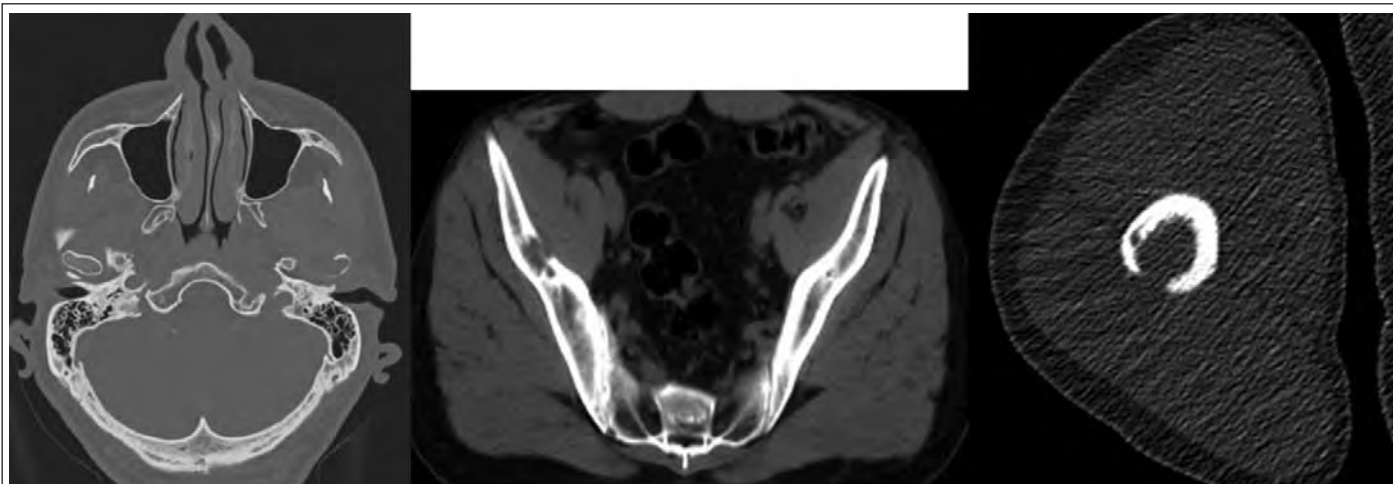


Рис. 3.14. Рентгенологическое подтверждение метастатического поражения скелета в зонах повышенного метаболизма ФДГ (из личного архива Т. Р. Алексеевой).

Методы установления гистологического диагноза

Для решения вопроса о выборе тактики лечения больного необходимо не только знать распространенность опухолевого процесса, но и получить образец ткани из опухоли, в достаточном количестве и надлежащего качества, для точного патоморфологического и молекулярно-генетического исследования [8].

Возможные методы морфологической верификации диагноза:

- бронхоскопия (цитология мокроты) + EBUS (эндо-бронхиальное УЗИ) + EUS (эндоскопическое УЗИ);
- цитологическое исследование плеврального экссудата или перикардиального выпота;

- цитологическое исследование пунктата периферических лимфатических узлов или отдаленных метастазов;
- хирургические методы диагностики.
- В свою очередь, к хирургическим методам диагностики относятся:
- диагностическая торакотомия;
- видеоторакоскопическая биопсия;
- трансторакальная пункция или аппаратная биопсия.

Факторы, которые следует учитывать при выборе оптимального метода инвазивной диагностики:

- наличие конкретного и последовательного плана обследования больного;
- предполагаемая диагностическая информативность и точность;

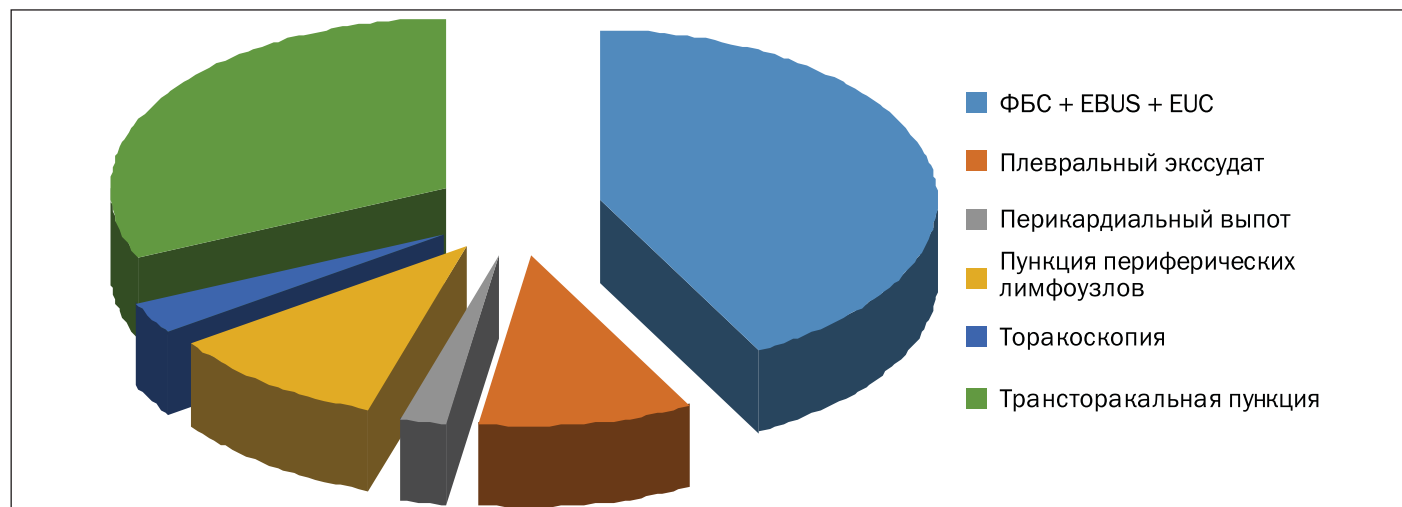


Рис. 3.15. Процентное соотношение использования различных методов морфологической верификации диагноза.

- показания и противопоказания для выбора метода морфологической верификации диагноза;
- отношение риска развития осложнений к ожидаемым результатам.

У значительной части больных заболевание верифицируется по данным только цитологического исследования, а в 33,8% случаев первая линия терапии назначается без морфологической верификации, то есть на основании только клинико-рентгенологической картины [22]. Часть больных, опухоль которых может быть чувствительна к высокоэффективной таргетной терапии, не получает адекватного лечения из-за невозможности выполнить весь спектр молекулярно-генетических исследований [8].

Актуальным для повседневной практики является вопрос о том, как получить достаточное количество морфологического материала. Основной проблемой остается выбор метода получения материала (основными критериями являются травматичность и инвазивность метода), а также получение нужного количества опухолевой ткани. В образцах, предназначенных для выделения ДНК, РНК и получения белковых лизатов, должно содержаться не менее 60% опухолевых клеток. Возвращаясь к морфологической структуре, необходимо еще раз подчеркнуть, что опухолевые клетки, полученные от больного, также представляют собой (вследствие генетической нестабильности) гетерогенную популяцию.

Основным методом первичной и уточняющей диагностики центрального рака легкого является видеобронхоскопия в белом свете (WLI). Данный метод позволяет диагностировать и морфологически подтвердить центральный рак легкого до появления клинических и рентгенологических симптомов. По данным литературы, во время стандартной бронхоскопии эффективность выявления раннего центрального рака

легкого составляет 74% [12, 13]. Однако риск диагностических ошибок при стандартной бронхоскопии остается достаточно высоким, т. к. методика имеет ограничения. Так, патологические очаги менее 1,0 см или стелющиеся процессы зачастую остаются невыявленными. Ранние формы рака легкого ввиду крайне малых размеров опухоли и многообразия эндоскопической картины практически недоступны для визуализации при стандартном осмотре.

Современная видеобронхоскопия включает в себя: видеобронхоскопию в белом свете с высоким разрешением (WLI + HD); узкоспектральную видеобронхоскопию (NBI); аутофлюоресцентную видеобронхоскопию (AFI); аласенсиндуцированную флюоресцентную бронхоскопию (PDD); локальную флюоресцентную спектроскопию (LFS); адаптивную цифровую эндоскопическую спектроскопию с оценкой индекса гемоглобина (iHb); эндобронхиальное ультразвуковое исследование с тонкоигольной пункцией внутригрудных лимфатических узлов (EBUS+TBNA).

Создание и внедрение в клиническую практику видеобронхоскопов с высоким разрешением и функциями NBI и AFI позволило значительно улучшить детализацию изображения.

Технология узкоспектральной эндоскопии NBI была разработана в 2005 г. Ее принцип состоит в возможности осмотра слизистой в сине-зеленой части спектра, соответствующей пикам поглощения света гемоглобином. Применение NBI позволило оценивать архитектуру слизистой и капиллярную сеть бронхального дерева.

Флюоресцентная бронхоскопическая диагностика основана на различиях в интенсивности свечения здоровой и опухолевой ткани при возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и видимом диапазоне спектра (350–700 нм).



Рис. 3.16. Доброкачественная опухоль верхнедолевого бронха левого легкого. Видеобронхоскопия в белом свете (WLI).

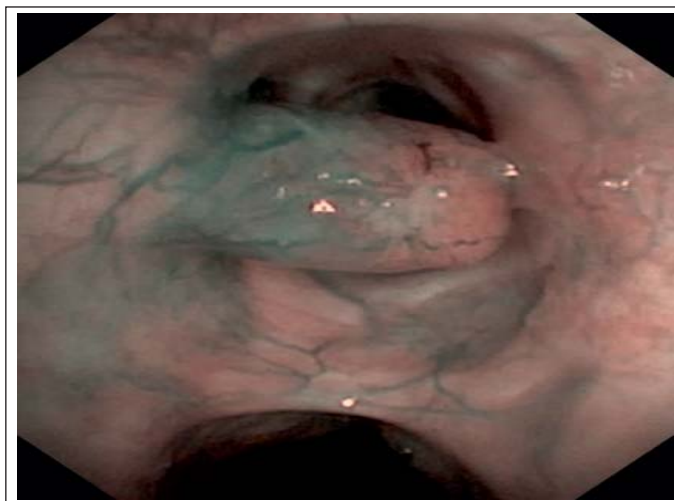


Рис. 3.17. Доброкачественная опухоль верхнедолевого бронха левого легкого. Узкоспектральная видеобронхоскопия (NBI).

Видеоэндоскопы, оснащенные функцией адаптивной цифровой спектроскопии iNb (индекс гемоглобина), позволяют оценить уровень сигнала красного, зеленого и синего цветов спектра на бронхоскопическом изображении, что в свою очередь позволяет судить о состоянии слизистой.

Высокое разрешение изображения при эндоскопии с увеличением (в 115 раз) в сочетании с узкоспектральным режимом позволяет детализировать сосудистый рисунок слизистой и на ранних стадиях выявлять неопластические изменения.

Внедрение всех перечисленных эндоскопических технологий для выявления ранних форм рака легкого позволит улучшить результаты диагностики.

Независимо от принятой в мире классификации рака легкого с поражением трахеобронхиального дерева при визуальном эндоскопическом осмотре выделяют:

- центральный рак с эндобронхиальной, перибронхиальной и разветвленной формой роста;

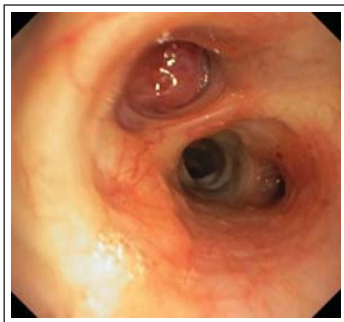


Рис. 3.18. Центральный рак средней доли правого легкого, экзофитная форма роста.



Рис. 3.19. Центральный рак сегментарного бронха.

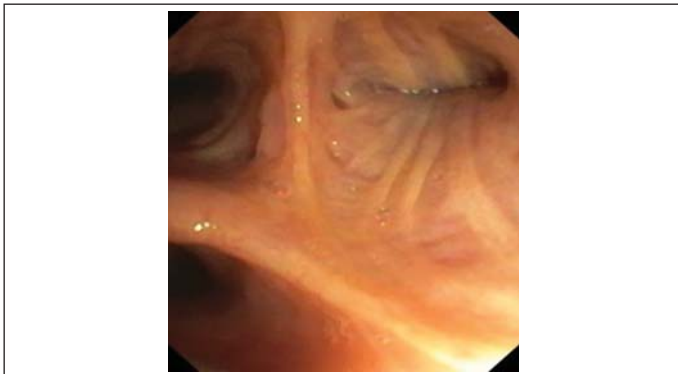


Рис. 3.20. Центральный рак задне-базального (В10) сегментарного бронха нижней доли левого легкого, перибронхиальная форма роста.

- периферический рак с централизацией опухолевого процесса;

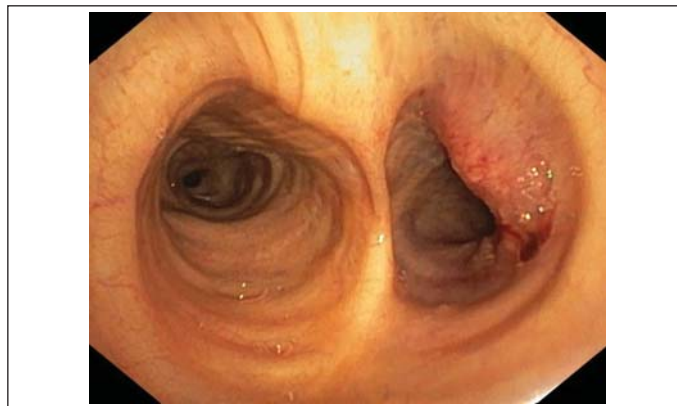


Рис. 3.21. Центральный рак задне-базального (В10) сегментарного бронха нижней доли левого легкого, перибронхиальная форма роста (из личного архива О. А. Малиховой).

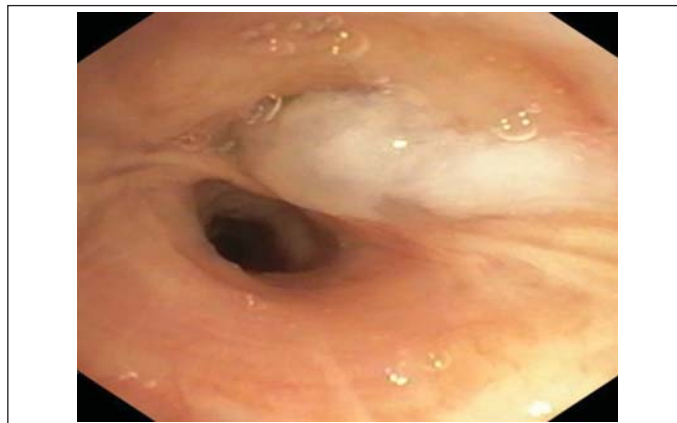


Рис. 3.22. Метастаз рака почки в сегментарный бронх (из личного архива О. А. Малиховой).

При выявлении опухолевого процесса в трахеобронхиальном дереве возможно выполнение различных видов биопсий:

Аспирационная биопсия — под контролем видео-бронхоскопа катетер вводят в устье соответствующего пораженного сегментарного бронха (учитывая данные КТ органов грудной полости) и аспирируют содержимое, которое отправляют на цитологическое исследование.

Браш-биопсия — щетка заполняет просвет исследуемого бронха и соскабливает слизистую патологического очага; после этого делают несколько отпечатков-мазков, которые отправляют на цитологическое исследование.

Щипцовая биопсия — патологическое образование захватывают биопсийными щипцами, полученные фрагменты направляют на морфологическое исследование.

Трансбронхиальная биопсия легкого — используется для диагностики периферических инфильтратов и диффузных поражений легочной ткани. Под визуальным контролем биопсийные щипцы проводят в зону интереса; убедившись в правильном положении щипцов, их раскрывают, затем в момент выдоха закрывают, осуществляя пробную тракцию.

Наиболее современным и точным методом эндоскопической диагностики при лимфаденопатиях средостения является эндобронхиальное УЗИ (EBUS) с возможной последующей трансбронхиальной, транстрахеальной или трансэзофагеальной тонкоигольной пункцией (TBNA) [2]. EBUS с последующей TBNA является малоинвазивным, малотравматичным и эффективным методом, с помощью которого можно добиться морфологической верификации и определить стадию опухолевого процесса. Чувствительность метода составляет 95%, специфичность — 100%. Показаниями к пункционной биопсии служат опухоли средостения, а также состояния, сопровождающиеся увеличением лимфатических узлов средостения. Под контролем УЗИ иглу проводят к месту пункции (в патологический очаг) и, создавая разрежение в шприце и игле, выполняют аспирацию.

из них процедуру проводят тонкой иглой с мандреном и получают опухолевый материал путем аспирации. Эта методика, именуемая трансторакальной аспирационной цитобиопсией, дает материал для цитологического исследования. Другой способ — трансторакальная пункционная биопсия, при которой применяются иглы различной конструкции, позволяющие извлечь из патологического очага кусочек ткани для гистологического исследования.

По результатам обследования, при котором выявили периферический рак легкого, торакальный хирург определяет возможность морфологической верификации диагноза посредством трансторакальной пункции (или биопсии). Определив показания и целесообразность, хирург должен оценить степень оснащенности своего рабочего места и возможность выполнения срочных реанимационных мероприятий в случае развития осложнений, возможность экстренного дренирования и рентгенологического контроля.

Алгоритм подготовки к трансторакальной пункции:

- определение показаний к процедуре;
- сбор аллергоанамнеза;
- выполнение ЭКГ за 1–2 дня до процедуры;

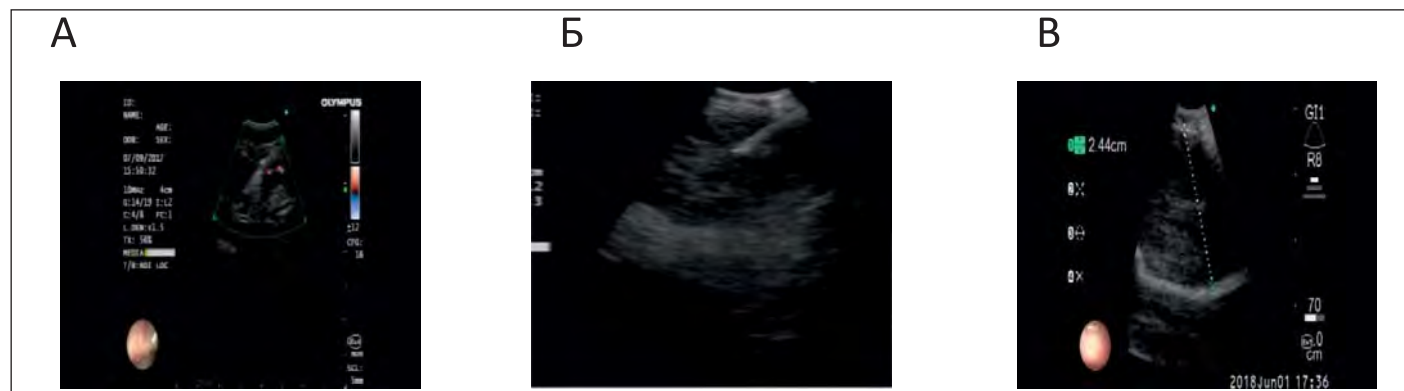


Рис. 3.23. Эндобронхиальное ультразвуковое исследование (EBUS). А. EBUS 1. Б. EBUS 2. В. EBUS 3.

Трансторакальная пункция

Периферический рак легкого — анатомическая форма, которая сложна для морфологической верификации диагноза, так как чаще всего опухоль недостижима для бронхоскопического аппарата.

В таких случаях применяется малоинвазивный хирургический метод — трансторакальная пункция, обладающий большими диагностическими возможностями. Информативность метода достигает 70,0–95,0% [7]. Первые сведения о применении диагностической трансторакальной пункции относятся к 1901 г., когда Е. А. Сегалова указала, что пункция тонкой иглой патологического образования может быть использована в качестве диагностического приема. Существуют два варианта трансторакальной игловой биопсии: при одном

- в случае приема кардиотропных и гипотензивных препаратов — обязательный их прием в день пункции;
 - в случае приема антикоагулянтов — их отмена за 2–3 дня до процедуры;
 - измерение АД непосредственно перед процедурой.
- Возможные осложнения после процедуры:
- кровохарканье;
 - пневмоторакс;
 - гемоторакс.

Вероятность осложнений определяется глубиной расположения опухолевого очага в легочной ткани, а также выбором способа контроля (т. е. под контролем УЗИ или КТ). Снижению вероятности осложнений способствует использование современного оборудова-

ния и усовершенствование способов введения и контроля положения иглы. Критериями для выбора метода контроля при выполнении пункции для диагностики периферического рака легкого являются размер опухоли и ее локализация. При раке легкого, расположенном практически сразу за грудной стенкой и размером более 2 см, методом выбора является проведение процедуры под контролем УЗИ [7]. Этот метод безопасен для больного и врача, а информативность составляет 100%. При всех других типах локализации опухоли более информативно проведение процедуры под контролем КТ.



Рис. 3.24. Пункция периферического рака легкого под контролем УЗИ (из личного архива Д. Т. Маринова).

Противопоказаниями для выполнения трансторакальной пункции являются:

- заболевания крови с нарушением свертываемости;
- наличие булл в зоне предполагаемой пункции;
- секвестрации легкого;
- легочно-сердечная недостаточность III степени и выше;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- гипертоническая болезнь 3 степени, высокого риска;
- стенокардия покоя;
- единственное легкое.



Рис. 3.25. Пункция узлового образования легкого под контролем КТ (из личного архива Д. Т. Маринова).

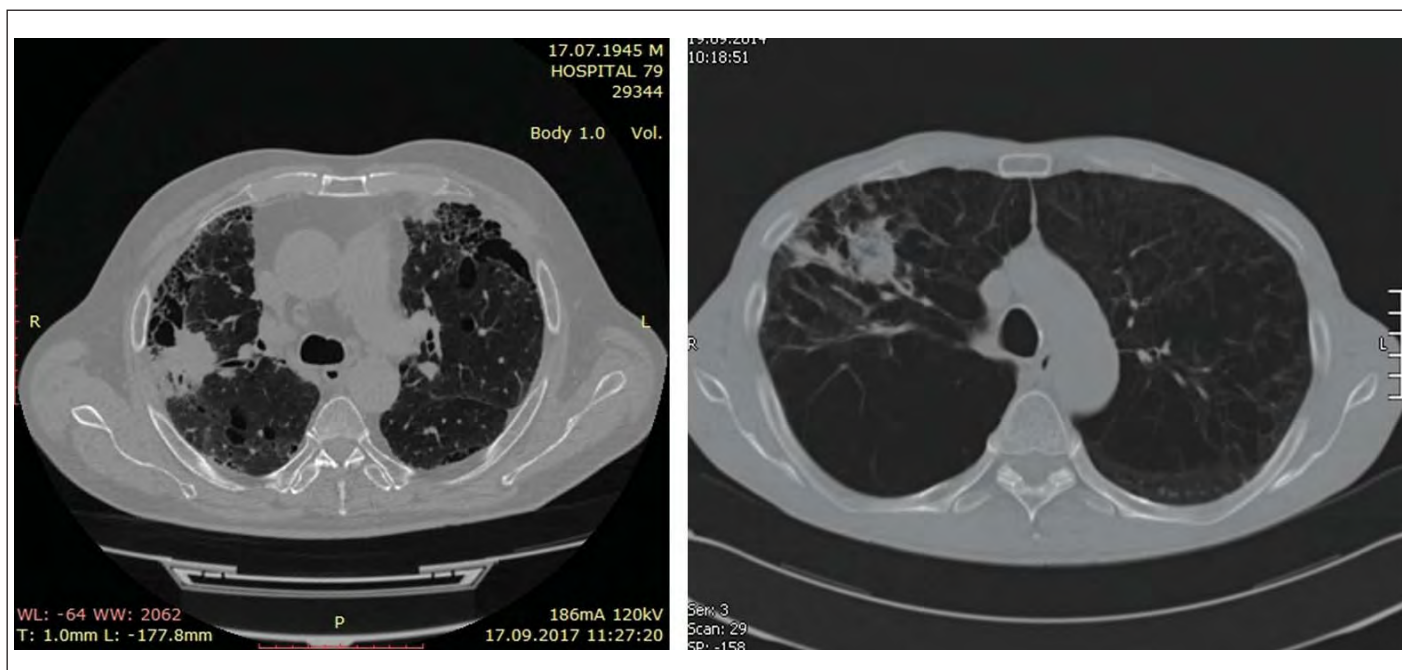


Рис. 3.26. Буллезная эмфизема легких (из личного архива Д. Т. Маринова).

Методика выполнения трансторакальной пункции

На первом этапе выполняется навигация на очаг в легком. После маркировки операционного поля кожу обрабатывают 70% раствором этанола. Затем выполняют местную проводниковую анестезию 2% раствором лидокаина или 5% раствором новокаина. Количество препарата в каждом случае определяют индивидуально. Далее под контролем выбранного метода вводят специальную иглу (пункционную или биопсийную). После того как хирург четко определил, что игла находится в опухоли, необходимо зафиксировать ограничитель иглы над поверхностью кожи. Это не допускает прохождения иглы далее вглубь, что снижает риск развития осложнений.

Затем проводят взятие материала: либо присоединяют к игле шприц объемом 20 мл для аспирации, либо выполняют взвод биопсийного аппарата с последующим получением гистологического материала. Далее иглу аккуратно извлекают по той же траектории. Сразу же проводится рентгенологический контроль. Кожу обрабатывают раствором антисептика и накладывают асептическую повязку. Полученный цитологический или гистологический материал направляется в соответствующую лабораторию с описанием подробной клинико-рентгенологической картины и анамнезом пациента, а также с указанием предварительного диагноза. Обязательно проводят жидкостную цитологию с последующим иммуноцитохимическим исследованием.

По результатам полученной морфологической верификации диагноза и степени распространенности опухолевого процесса выбирают тактику лечения.

Основные положения

1. Клиническая картина рака легкого зависит от размера и локализации опухоли, осложнений, возникающих по мере роста опухоли, и характера метастазирования.

2. Локализация и степень распространенности опухолевого процесса оцениваются согласно Международной классификации рака легкого по системе TNM 8-го издания (2015 г.) на основании результатов визуализирующих исследований и морфологической верификации.

3. Благодаря внедрению в клиническую практику новых высокотехнологичных методов диагностики стало возможно выявлять преинвазивный и микроинвазивный рак бронхов на стадии бессимптомного развития или протекающий под маской хронического заболевания легких.

4. По результатам визуализирующих исследований определяют оптимальный путь получения патологически измененной ткани легкого или лимфатического узла с последующей морфологической верификацией и молекулярно-генетического тестирования опухоли при раке легкого.

5. Включение в диагностический алгоритм бронхологического исследования режимов AFI и NBI позволило повысить специфичность и точность видеобронхоскопии до 100% и обеспечить прицельную биопсию с морфологической верификацией у всех больных.

6. Получение материала для морфологического исследования возможно путем малоинвазивной диагностики: фибробронхоскопия, эндоскопическое УЗИ, трансторакальная пункция под контролем УЗИ или КТ.

Литература

1. Аллахвердиев А. К., Лактионов К. К., Полоцкий Б. Е. и др. Современные возможности видеоторакоскопии в практике торакальной онкологии. Вестник Московского онкологического общества 2009; № 5.
2. Бурдюков М. С., Юричев И. Н., Нечипай А. М. и др. Роль тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии в морфологической верификации рака легкого. Клиническая и экспериментальная хирургия 2015; № 4:63–72.
3. Гоцадзе И. Д. Роль позитронной эмиссионной томографии в диагностике и выборе тактики лечения немелкоклеточного рака легкого: дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
4. Котляров П. М., Щербихина Е. Б., Тиммерханов З. Т. и др. Роль мультипланарных реконструкций в диагностике очаговых образований легких. Материалы 5-го Всероссийского национального конгресса «Радиология 2011». — М., 2011. — С. 227–228.
5. Лактионов К. К. Плоскоклеточный рак легкого (значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли в прогнозировании результатов хирургического лечения): дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
6. Лукьянченко А. Б., Полоцкий Б. Е., Гальченко В. А. и др. Современные тенденции в лучевой диагностике немелкоклеточного рака легкого. Вестник российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. — М., 2003. — С. 29–32.
7. Маринов Д. Т., Камаева О. В., Чекалова М. А. Морфологическая верификация периферического рака легкого посредством трансторакальной пункции под контролем УЗИ и КТ. Сибирский онкологический журнал 2013; приложение № 2:49–50.
8. Маринов Д. Т., Маргарян А. Г., Назлиев П. Б. Роль тонкоигольных пункций в морфологической верификации и молекулярно-генетическом тестировании рака легкого. Инновации и инвестиции 2016; № 1:168–172.
9. Полоцкий Б. Е., Тер-Ованесов М. Д. Рак легкого – некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. РМЖ 2005; № 23:15–20.
10. Рекомендации по ранней диагностике рака легкого для врачей первичного звена. Вестник рентгенологии и радиологии 2016; № 2:69–78.
11. Розенштраух Л. С., Рыбакова Н. И., Виннер М. Г. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания и средостения. — М.: Медицина, 1991. — С. 438–434.
12. Соколов В. В., Соколов Д. В., Пирогов С. С. и др. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального

ного рака легкого (обзор литературы). Медицинский совет 2016; № 15:62–66.

13. Соколов В. В., Чиссов В. И., Телегина Л. В. и др. Флюоресцентная диагностика раннего центрального рака легкого. Пульмонология 2005; № 1:107–115.

14. Фергюсон М. К. Атлас торакальной хирургии. — М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2009. — С. 148–149.

15. Bille A., Pelosi E., Skanjeti A. et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 36:440–445.

16. Drews R. E., Rabkin D. J. Malignancy-related superior vena cava syndrome. Интернет-ресурс UpToDate, адрес в интернете <https://www.uptodate.com/contents/malignancy-related-superior-vena-cava-syndrome>.

17. Dumit J. Picturing Personhood: Brain Scans and Biomedical Identity. — Princeton University Press, 2004.

18. Nickloes T. A., Kallab A.M., Dunlap A. B. Superior vena cava syndrome. Интернет-ресурс Emedicine, адрес в интернете <https://emedicine.medscape.com/article/460865-overview>.

19. Schmidt-Hansen M., Baldwin D. R., Hasler E. et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected respectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11:CD009519.

20. Sivrikoz C. M., Ak I., Simsek F. S. et al. Is mediastinoscopy still the gold standard to evaluate mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma? Thorac Cardiovasc Surg 2012; 60:116–121.

21. Webb W. R., Muller N. L., Naidich D. P. High-resolution CT of the lung. — Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilking, 2001. — P. 259–355.

22. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под ред. М. И. Давыдова и Е. М. Аксель. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014.

В. В. Мочальникова, И. В. Цыганова, И. М. Гагарин, Л. В. Мехеда

Патогистологическая и молекулярно-генетическая характеристика карцином легкого

В. В. Мочальникова, И. В. Цыганова, И. М. Гагарин

При подозрении на опухолевый процесс в легком из места поражения производят забор опухолевой ткани. Для постановки диагноза выполняют гистологическое исследование удаленного фрагмента.

Для интраоперационной диагностики исследуют криостатные (замороженные) срезы.



Рис. 4.1. Аппарат для проводки материала.

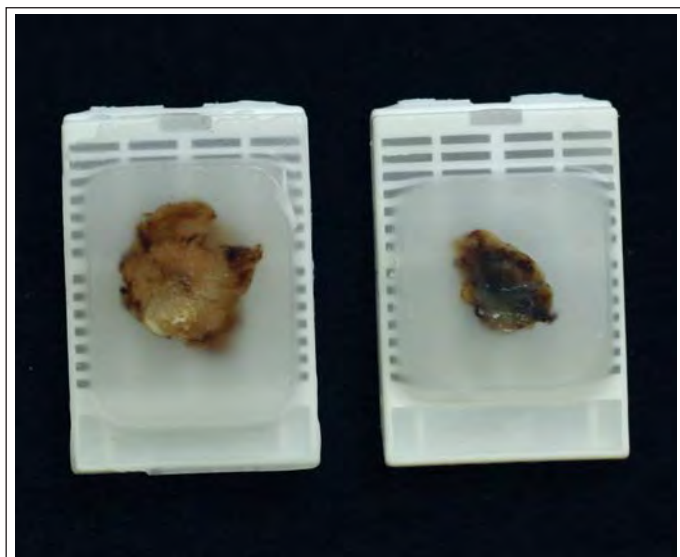


Рис. 4.2. Парафиновые блоки.



Рис. 4.3. Закладка блоков в формалин.



Рис. 4.4. Аппарат для заливки.

При плановом гистологическом исследовании биопсийный и операционный материал заливается в парафиновые блоки. Крупные фрагменты опухоли предварительно нарезают на объекты размерами $1 \times 1 \times 0,5$ см. Из разных блоков готовят срезы толщиной 2—5 микрон и окрашивают гематоксилином и эозином, применяют и другие методы (окраска пикрофуксином, по Крейбергу, PAS-реакция и др.).

Нередко карциному легкого диагностируют на стадии, когда оперативное вмешательство невозможно. В таких случаях необходимо определить тактику лечения, имея в распоряжении лишь небольшой фрагмент опухолевой ткани или материал, достаточный для проведения только цитологического исследования.

На современном этапе проведение полного комплекса исследований, включающего гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое

исследования, возможно на цитологическом или биопсийном материале.

При исследовании биопсийного материала необходимо максимально бережно использовать парафиновый блок, чтобы не допустить полное срезание ткани опухоли.

Алгоритм диагностики

На рис. 4.5 представлена последовательность морфологической верификации рака легкого для решения вопроса о выборе метода лечения.



Рис. 4.5. Алгоритм диагностики злокачественных опухолей легкого.

Количество опухоли и качество получаемого материала зависят от способа его забора.

Определение свойств карциномы можно проводить, исследуя материал не только из первичного опухолевого очага, но также из метастатических очагов в лимфатических узлах, паренхиматозных органах и костях.

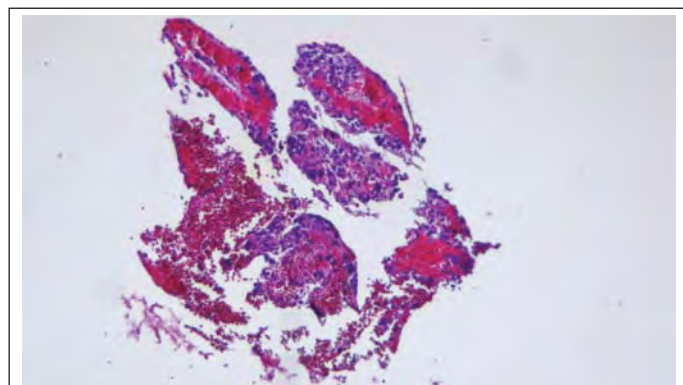


Рис. 4.6. Клеточный блок.

Для дифференциальной диагностики карциномы и молекулярно-генетического исследования достаточно иметь фрагмент опухоли, содержащий около 200 опухолевых клеток.

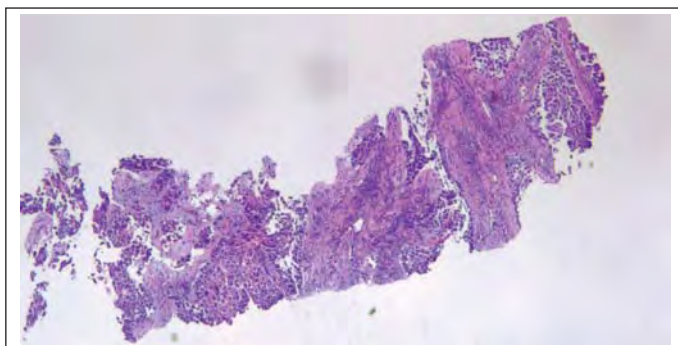


Рис. 4.7. Микропрепарат, приготовленный из материала, полученного с помощью тонкоигольной биопсии.

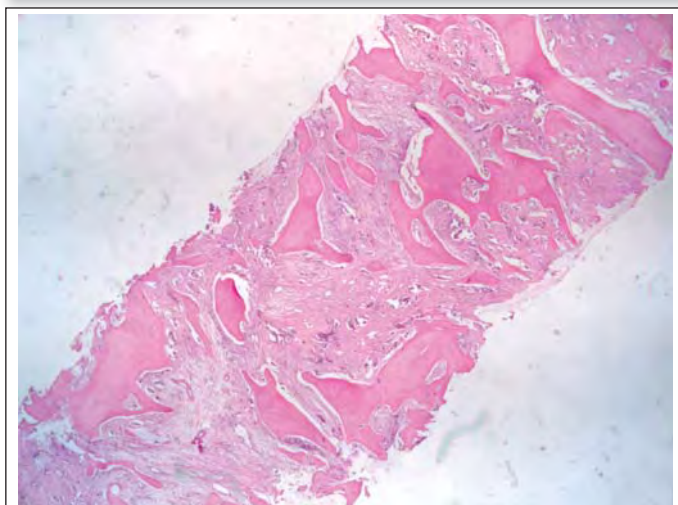


Рис. 4.8. Метастаз карциномы легкого в тело позвонка. Микропрепарат приготовлен из трепанобиоптата.

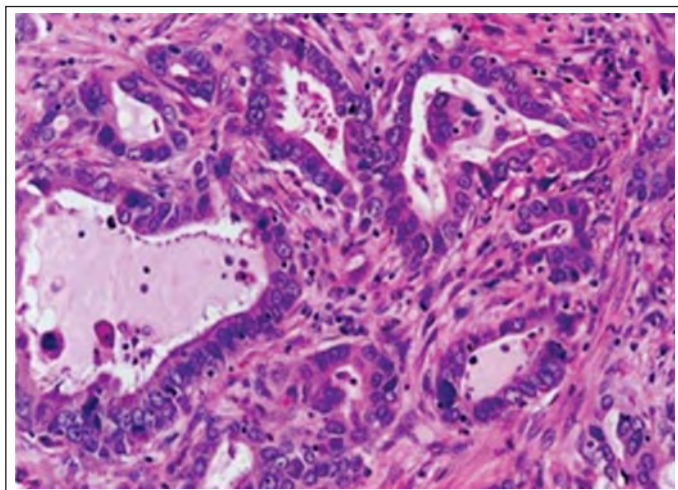


Рис. 4.9. Микропрепарат, приготовленный из операционного материала.

Немелкоклеточный и мелкоклеточный типы карцином легкого

Исторически сложилось так, что карциномы легкого делят на немелкоклеточный (НМРЛ, англ. NSCLC) и мелкоклеточный (МРЛ, англ. SCLC) типы. Они существенно различаются по биологическому поведению, лечению и прогнозу (рис. 4.10).

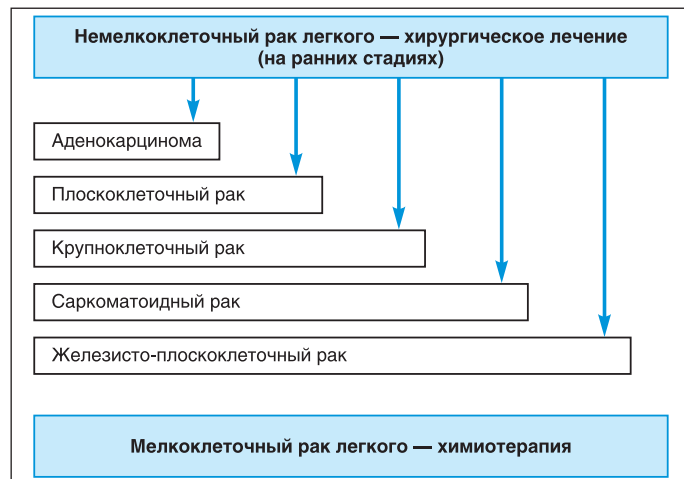


Рис. 4.10. Два основных типа рака легкого.

Группа немелкоклеточных карцином включает в себя аденокарциному (рис. 4.11), плоскоклеточный, крупноклеточный, железисто-плоскоклеточный, саркоматоидный рак и др.

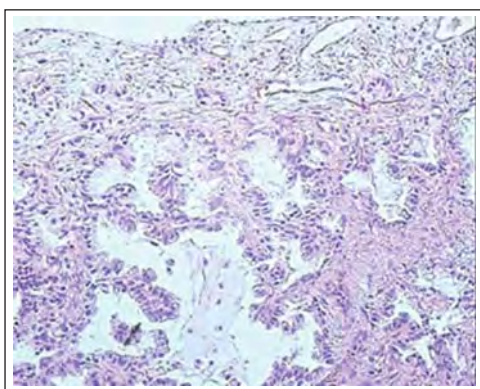


Рис. 4.11. Аденокарцинома.

Плоскоклеточные карциномы (рис. 4.12) представлены солидными полями клеток с плоскоклеточной дифференцировкой, часто наблюдается формирование роговых масс. Опухоли развиваются, как правило, на фоне плоскоклеточной метаплазии и дисплазии респираторного эпителия, их возникновение связывают с курением.

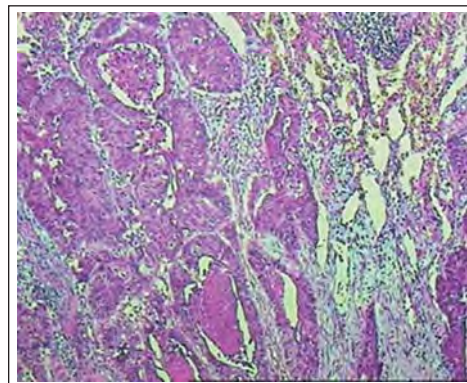


Рис. 4.12. Плоскоклеточный рак.

Гистогенез карцином легкого

Каждый тип карцином легкого имеет свою морфологическую картину.

Иммуногистохимия — это раздел гистологии, который изучает наличие и локализацию различных антигенов в опухолевых клетках.

Метод основан на обработке тканей специфическими антителами к исследуемому веществу, которое в данной ситуации служит антигеном.

Наиболее специфичен непрямой метод, при котором на первичные антитела, фиксированные к выявляемому антигену, дополнительно «наслаиваются» вторичные антитела.

Аденокарциномы обычно представлены железистыми структурами, в 70% случаев клетки экспрессируют маркер ТТФ-1 (транскрипционный фактор щитовидной железы) (рис. 4.13). Аденокарциномы центральной локализации происходят из эпителия клеток бронхиальных желез, а периферические — из эпителия терминальных отделов бронхиол и пневмоцитов II порядка.

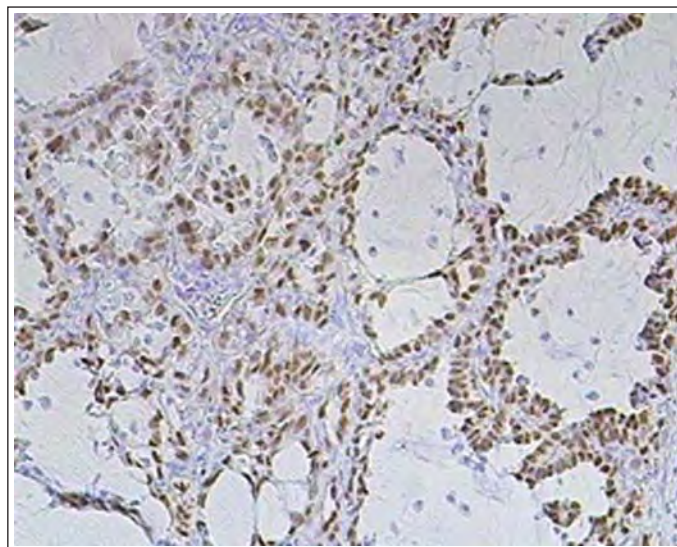


Рис. 4.13. Экспрессия ТТФ-1.

Современная классификация аденокарцином легкого выделяет несколько гистологических субтипов, которые характеризуются различным прогнозом и требуют оптимизации лечения в каждом конкретном случае.

Преобладающий субтип аденокарциномы определяет выбор тактики лечения, однако наличие даже небольшого процента микропапиллярного субтипа может неблагоприятно сказаться на прогнозе заболевания (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Зависимость частоты метастазирования от гистологического субтипа аденокарциномы

Субтип аденокарциномы	Частота встречаемости
Lepidic (стелющийся)	7%
Ацинарный	46%
Папиллярный	43%
Солидный	51%
Микропапиллярный	76%

Для мелкоклочеточного рака легкого характерна своя иммуноморфологическая картина (рис. 4.14 и 4.15).

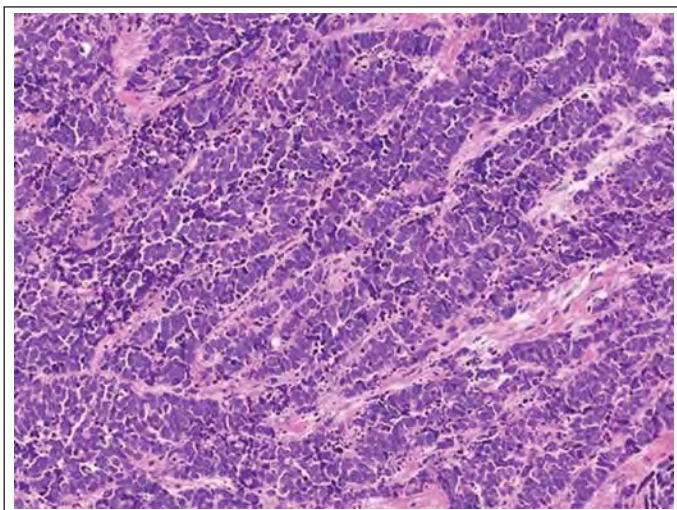


Рис. 4.14. Нейроэндокринный рак.

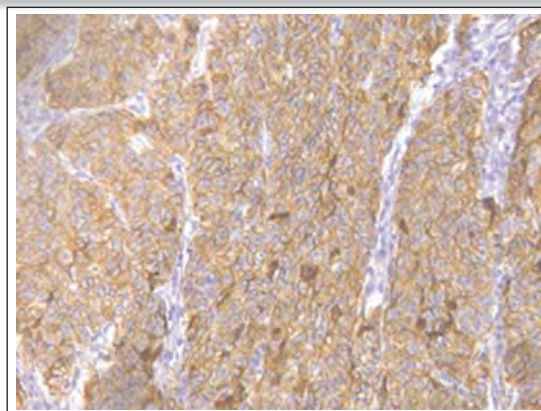


Рис. 4.15. Экспрессия синаптофизина.

Иммуногистохимический метод необходим для:
 — дифференциальной диагностики нозологического варианта карциномы;
 — определения первоисточника карциномы по ее метастазу.

Метастаз рака молочной железы в легкое (рис. 4.16, 4.17, 4.18)

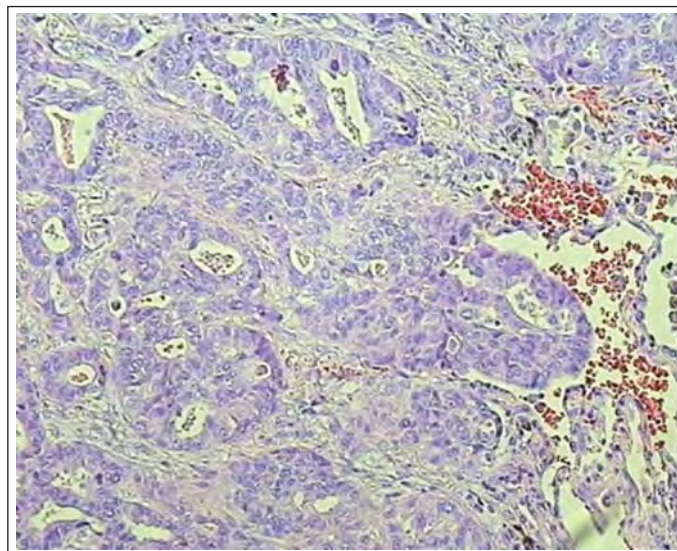


Рис. 4.16. Гематоксилин и эозин.

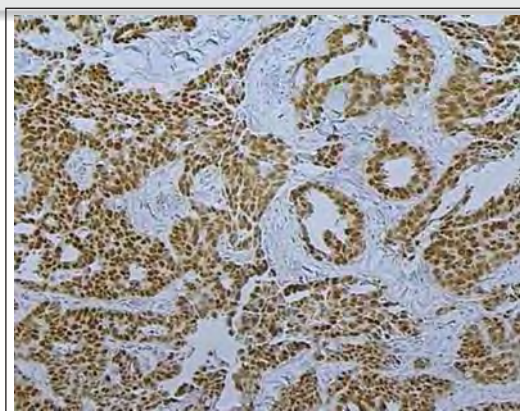


Рис. 4.17. Экспрессия рецепторов эстрогенов.

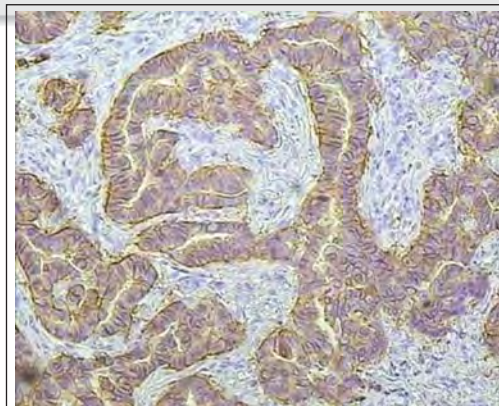


Рис. 4.18. Экспрессия HER-2 neu.

Алгоритм дифференциальной диагностики карцином легкого

Для диагностики аденокарциномы легкого используют антитела к транскрипционному фактору щитовидной железы (ТТФ-1) и антитела к напсину.

Для выявления плоскоклеточной дифференцировки используют антитела к цитокератину 5/6 и р 63.

Для выявления нейроэндокринной дифференцировки карцином используют антитела к синаптофизину, хромогранину А и CD56.

Метастаз аденокарциномы легкого в тело позвонка
(рис. 4.19, 4.20, 4.21)

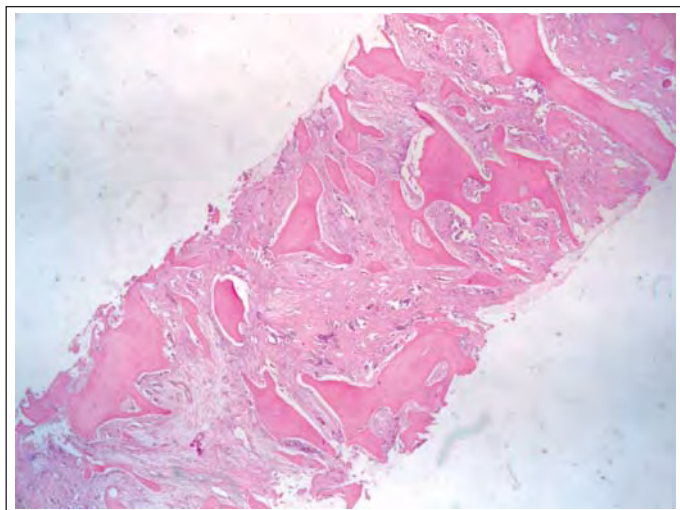


Рис. 4.19. Гематоксилин и эозин.

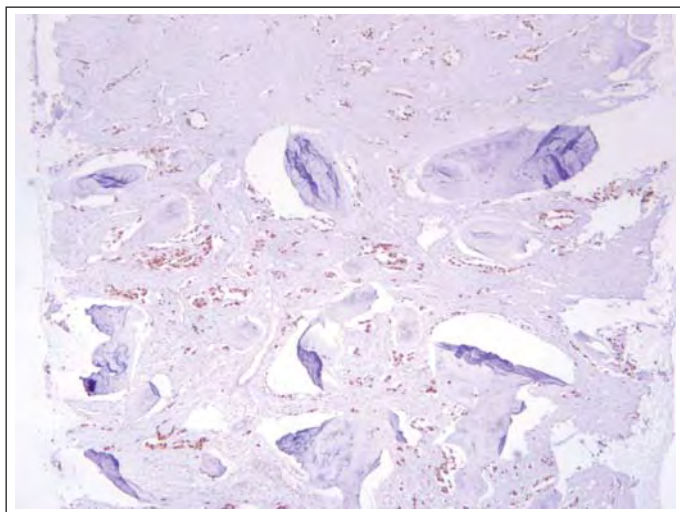


Рис. 4.20. Экспрессия ТТФ-1.

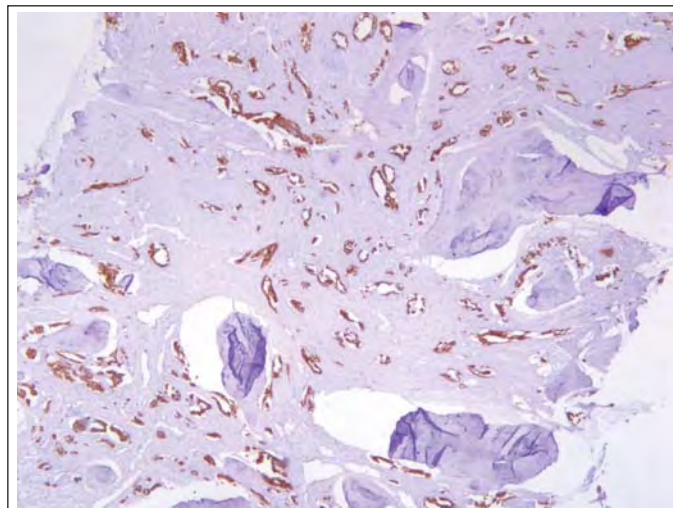


Рис. 4.21. Экспрессия цитокератина 7.

Алгоритм определения гистотипа карциномы

На рис. 4.22 представлены порядок определения гистотипа карциномы и создание ее молекулярно-генетического «паспорта» для выбора оптимального лечения.

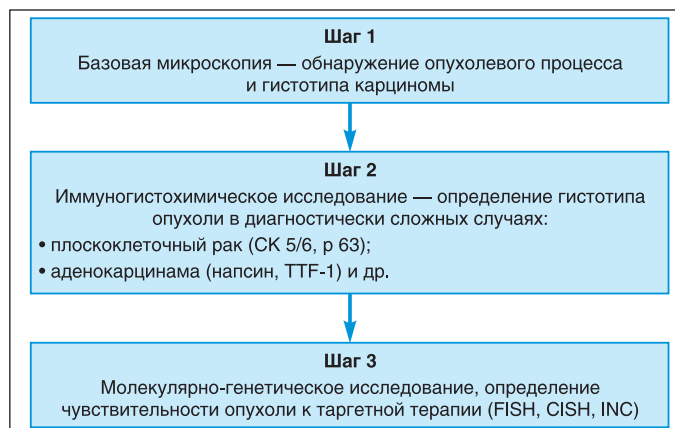


Рис. 4.22. Алгоритм определения гистотипа карциномы.

Цитологическая диагностика рака легкого

Л. В. Мехеда

Клиническая цитология — признанный полноценный метод морфологического анализа, основанный на изучении и оценке клеточного материала, полученного различными способами из патологического очага.

В ряде случаев цитологический метод является единственно возможным методом морфологической диагностики.

В процессе цитологической диагностики определяется характер патологического процесса, для чего в первую очередь необходимо подтвердить или исключить наличие злокачественного новообразования, затем определить гистогенез опухоли, ее органную принадлежность, степень ее дифференцировки и т. д. или выявить и описать пролиферативные, предопухолевые изменения, доброкачественные опухоли и т. п.

Также необходимо установить наличие и характер сопутствующих патологических процессов и состояний.

Вся эта информация имеет чрезвычайно большое значение для врача-онколога.

Информация, полученная в результате цитологического исследования, может быть использована в качестве довольно значимого прогностического показателя.

Цитологический метод имеет огромные преимущества перед другими методами исследования при распознавании так называемых ранних раков. Свидетельством этого является цитологическая диагностика случаев рака легкого при отсутствии клинических, рентгенологических и эндоскопических проявлений, еще до появления обнаруживаемых этими методами признаков.

Все вышеизложенное позволяет широко использовать метод для морфологической верификации новообразований в условиях современной клиники, а также для проведения массовых профилактических осмотров, формирования групп «повышенного риска» с последующим систематическим наблюдением лиц, входящих в эти группы.

Для диагностики опухолей легких может быть использован различный материал. Это и мокрота, и материал, полученный при бронхоскопии (брашбиопсия, соскоб, отпечаток опухоли, пункция), и жидкости (асцитическая, плевральная), материал полученный любым доступным способом из любого патологического очага.

Цитологическое исследование мокроты

Успех цитологической диагностики всегда зависит от правильного сбора материала и соблюдения условий приготовления, хранения и доставки материала.

Особенно важным для результативного исследования мокроты является соблюдение правил сбора, доставки ее и обработки, а также правильная интерпретация цитологической картины, которая зависит еще

и от квалификации цитопатолога и наличия у него полноценной информации о пациенте и его заболевании.

Высокая эффективность цитологического исследования мокроты может быть достигнута только путем ее последовательного четырех- или пятикратного исследования (ежедневно или через 1—2 дня).

При центральном раке опухолевые клетки в мокроте удается обнаружить в среднем, по данным различных авторов, у 52—88% больных. Результативность метода при периферическом раке ниже — 33—61%. Особую ценность имеет цитологическое исследование мокроты, полученной после проведения бронхоскопии. Выявляемость при использовании классических методов цитологии возрастает до 94% при центральном раке и до 83% — при периферическом, а корреляция цитологических и гистологических данных относительно типа рака легкого отмечается в 82—90% случаев, по данным различных авторов.

Цитологическое исследование материала, полученного при бронхоскопии

Достоинства:

- возможность диагностики и при центральной, и при периферической локализации поражения;
- возможность диагностики небольших опухолей;
- вероятность получения более качественного цитологического препарата в связи с возможностью прицельного взятия материала;
- возможность более достоверной оценки изменений бронхиального эпителия, особенно при наличии плоскоклеточной метаплазии и дисплазии.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)

БАЛ является высоко информативным методом диагностики диссеминированных процессов в легких. Выделяют несколько вариантов, характерных для того или иного заболевания, цитологических картин в препаратах, полученных с помощью БАЛ:

- лимфоцитарно-макрофагальный (саркоидоз, туберкулез, экзогенный аллергический альвеолит, альвеолярный протеиноз, пневмокониоз, коллагеновые болезни и т. д.);
- нейтрофильно-макрофагальный (идиопатический легочный фиброз, гранулематоз Вегенера (F. Wegener), пневмокониозы, инфекционные болезни и т. д.). Увеличение числа эозинофилов наблюдается при экзогенном аллергическом альвеолите, бронхиальной астме, аспергиллезе, эозинофильной пневмонии Леффлера (W. Loeffler);
- макрофагальный вариант (у здоровых лиц, курильщиков, а также при ряде заболеваний легких).

При цитологическом исследовании возможна идентификация грибов, пневмоцист, других возбудителей инфекций, выявление профессиональных заболеваний, бронхоальвеолярного рака и прочих патологических состояний.

Трансторакальная аспирационная пункция тонкой иглой

Часто является единственно возможным методом получения диагностического материала у больных раком легкого.

Информативность трансторакальной аспирационной пункции тонкой иглой, по данным РОНЦ им. Н. Н. Блохина, составляет до 93%.

Цитологическая диагностика дисплазий

Плоскоклеточная дисплазия возникает на участках плоскоклеточной метаплазии.

Диагностика умеренной дисплазии, тяжелой дисплазии и *Сг in situ* требует наличия высокой квалификации и большого практического опыта у специалиста-цитопатолога, осуществляющего исследование.

Плоскоклеточный рак

Выраженные распространенные признаки ороговения в клетках опухоли говорят о принадлежности изучаемой опухоли к высококодифференцированному плоскоклеточному раку, иначе именуемому как «плоскоклеточный ороговевающий рак»; при слабовыраженном

ороговении рак относят к умеренному и низкокодифференцированному варианту — «плоскоклеточный неороговевающий рак».

Плоскоклеточный ороговевающий рак (высокодифференцированный)

Характерны многочисленные изолированные клетки опухоли. Форма клеток — от округлой до причудливой («ракетка», «головастик», «палочка» и т. д.). Форма ядра также разнообразна (округлая, овальная, треугольная, палочковидная, причудливая). Характерна гиперхромность, крупноглыбчатая структура хроматина; ядрышки редки, многоядерность. Размеры клеток — от мелких до гигантских. Митозы редки.

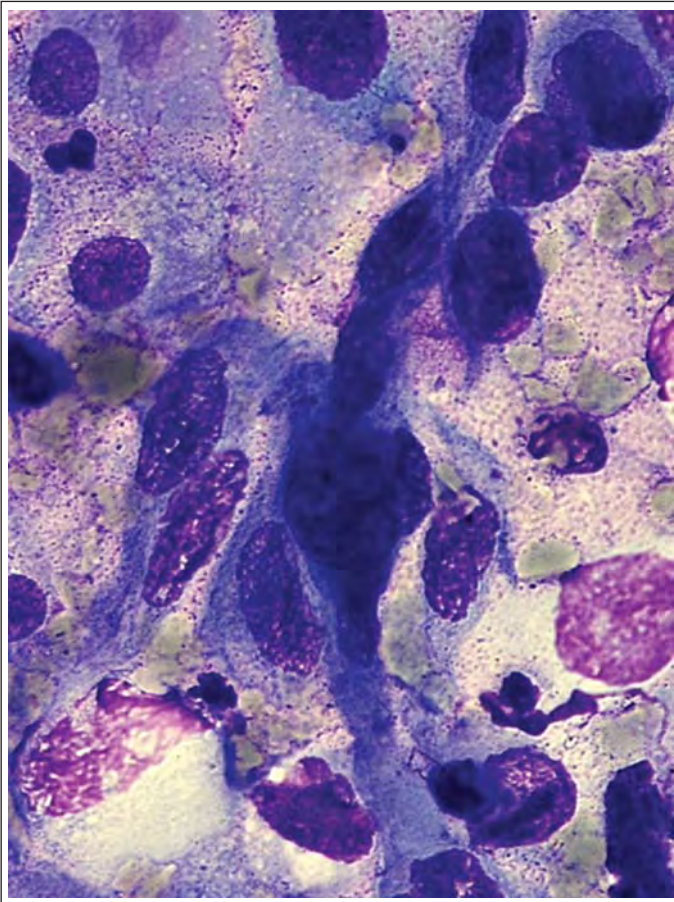


Рис. 4.23. Плоскоклеточный высококодифференцированный (ороговевающий) рак легкого.

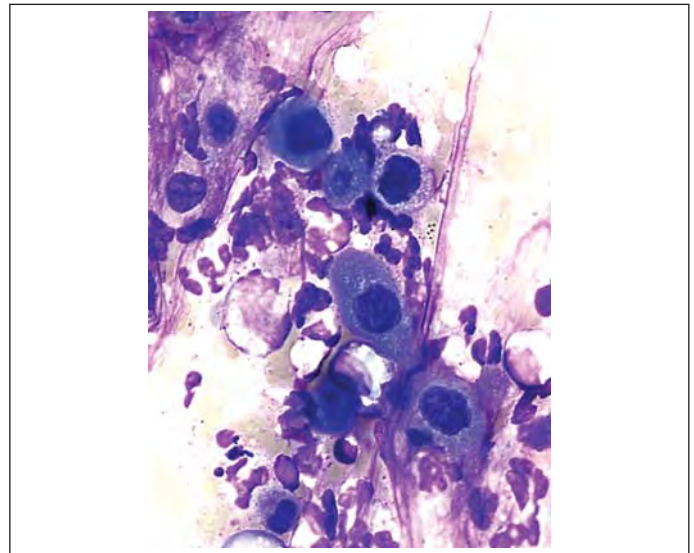


Рис. 4.24. Плоскоклеточный высококодифференцированный (ороговевающий) рак легкого.

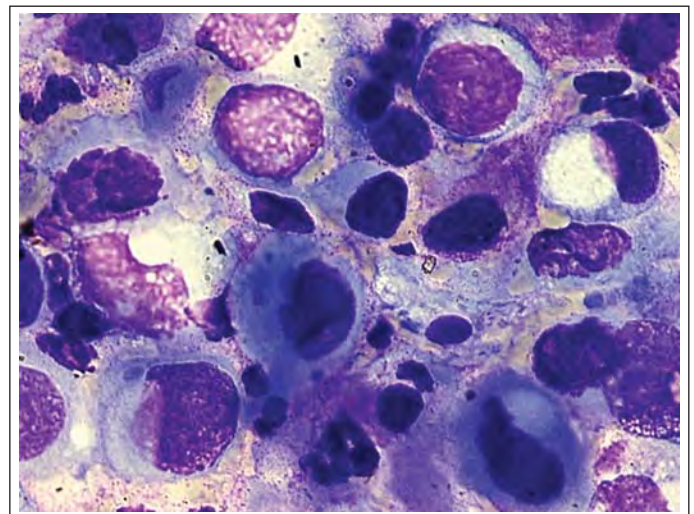


Рис. 4.25. Плоскоклеточный высококодифференцированный (ороговевающий) рак легкого.

Плоскоклеточный неороговевающий рак (умеренно и низкодифференцированный)

Характеризуется наличием признаков плоскоклеточной дифференцировки в клетках препарата опухоли. Ороговение может присутствовать лишь в единичных изолированных клетках опухоли. Клетки опухоли преимущественно крупные, округлые или полигональные. Ядра относительно крупные, полиморфные, гиперхромные, центрально расположенные, с неровным контуром, неравномерно грубой структурой хроматина. Часто присутствуют одно или несколько крупных ядрышек. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое. Встречаются митозы. Фон мазка чаще чистый. Цитоплазма чаще плотная, четкая, светло-голубая.

Наиболее редкий вариант плоскоклеточного рака представлен единичными полигональными крупными клетками с немногочисленными клеточными мостиками. Цитоплазма небольшая, в виде узкого ободка. Ядра крупные, расположены центрально.

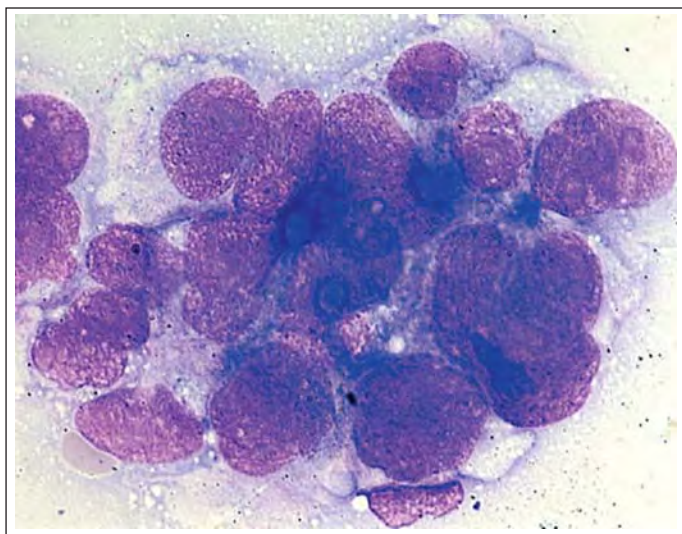


Рис. 4.26. Плоскоклеточный (неороговевающий) рак умеренно дифференцированный.

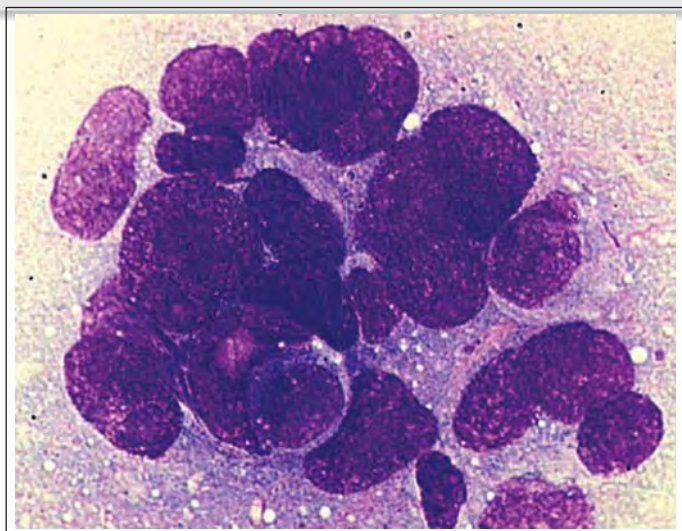


Рис. 4.27. Плоскоклеточный (неороговевающий) рак низкодифференцированный.

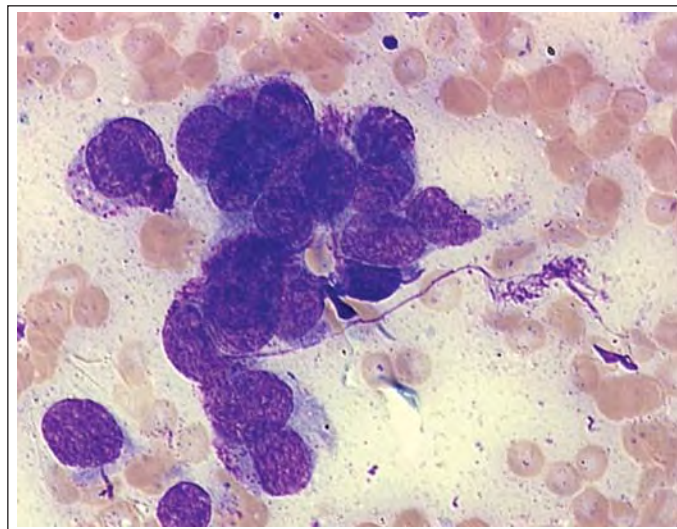


Рис. 4.28. Плоскоклеточный (неороговевающий) рак низкодифференцированный.

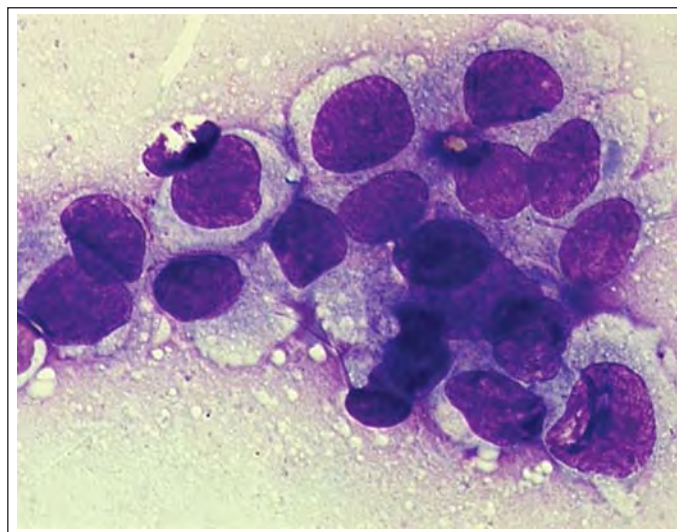


Рис. 4.29. Плоскоклеточный (неороговевающий) рак умеренно дифференцированный.

Аденокарцинома (АК)

АК является самой часто встречающейся формой периферического рака легкого.

АК — злокачественная эпителиальная опухоль с признаками железистой дифференцировки клеток, с формированием ацинарных, папиллярных, бронхиолоальвеолярных или солидных клеточных структур, со слизеобразованием в большей или меньшей степени, а также новообразование смешанного строения из перечисленных компонентов.

Цитологический диагноз «аденокарцинома» устанавливают на основании обнаружения клеточных, структурных и функциональных признаков железистой дифференцировки: железистоподобные структуры (ацинусы, папиллярные структуры, розетки и т. п., слизь).

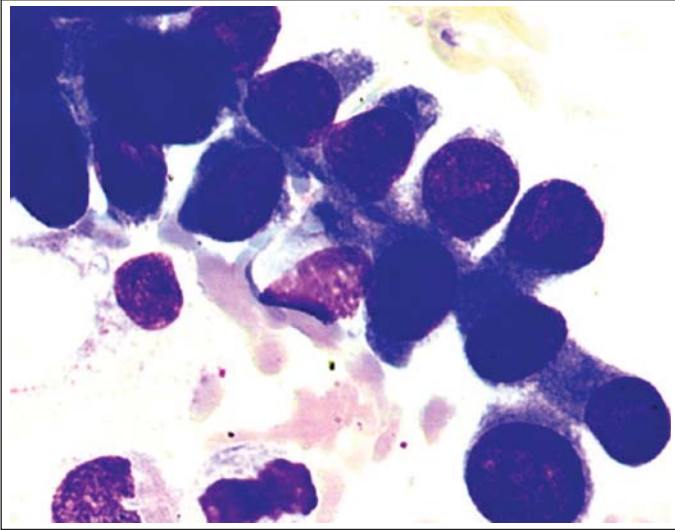


Рис. 4.30. Аденокарцинома высокодифференцированная.

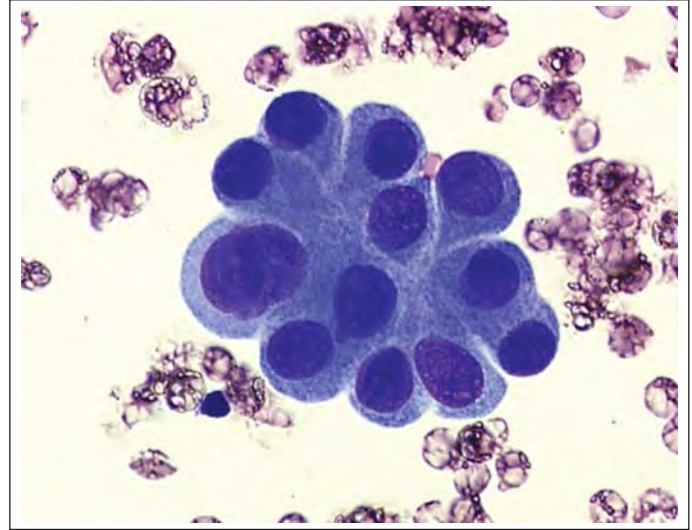


Рис. 4.31. Аденокарцинома высокодифференцированная.

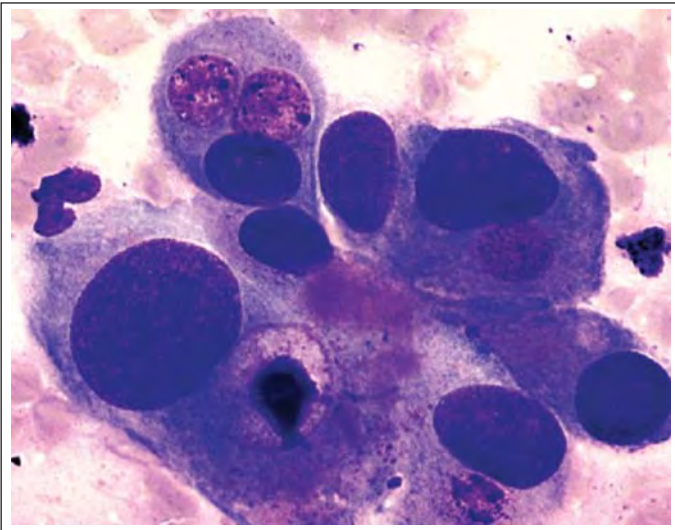


Рис. 4.32. Аденокарцинома низкодифференцированная.

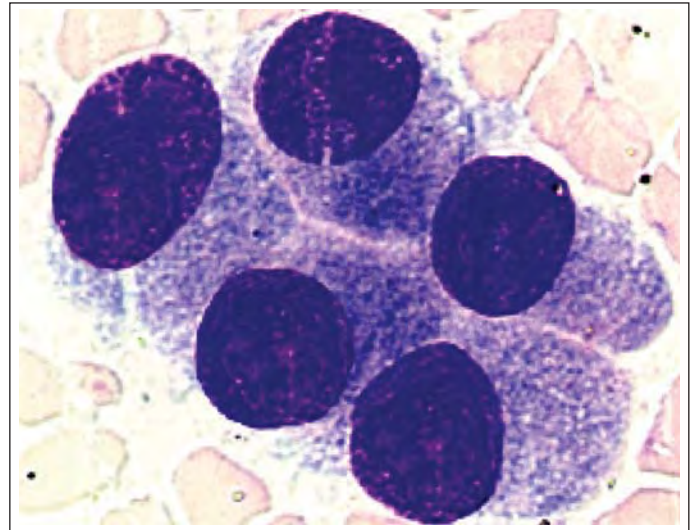


Рис. 4.33. Аденокарцинома низкодифференцированная.

Кроме того, по степени дифференцировки аденокарцинома может быть определена как высоко-, умеренно и низкодифференцированная.

Формируемые клетками опухоли «розетки» обычно являются двухмерными, папиллярные структуры — трехмерными. Препарат обычно многоклеточный. Ядра в клетках, как правило, эксцентрично расположены, структура хроматина и число ядрышек разнообразны. Возможна многоядерность. Цитоплазма нежная, гомогенная, пенящая или мелковакуолизированная. Может быть базофильная. Иногда содержит слизь в разных количествах. Слизь в цитоплазме может накапливаться в большом количестве, смещая ядро и растя-

гивая цитоплазму — перстневидные клетки. Фон мазка также может быть слизистым.

Наличие или отсутствие, а также комбинации тех или иных особенностей строения клетки, как то: особенности формы ядра, структуры хроматина, наличие или отсутствие нуклеол и их характер, особенности ядерной мембраны, количество ядер, структуры цитоплазмы, а также наличие различных вариантов формирования клеточных структур или их отсутствие — имеют огромное значение для определения морфологического типа опухоли.

Так, при ацинарной аденокарциноме в препарате в большом количестве присутствуют ацинусоподобные

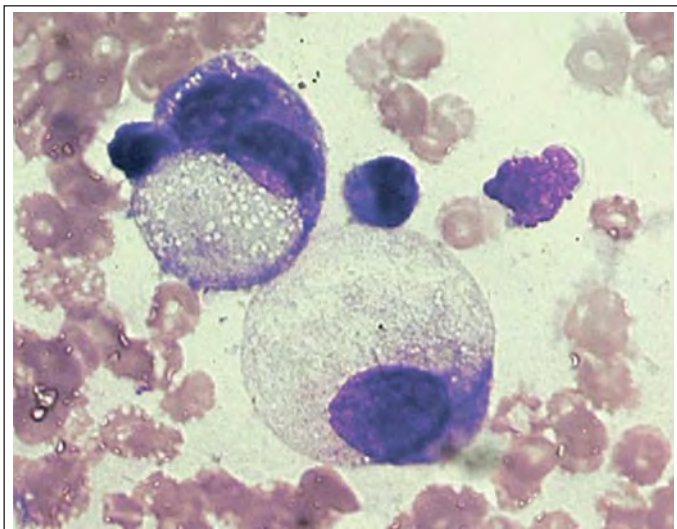


Рис. 4.34. Перстневидноклеточная аденокарцинома.

структуры, при папиллярной — папиллоподобные, при муцинозной аденокарциноме в препарате присутствует большое количество слизи, при перстневидноклеточной опухоли в препарате обнаруживается большое количество перстневидных клеток.

Мелкоклеточный рак легкого

При МРЛ в цитологических препаратах клетки опухоли мноморфные, часто располагаются характерными «цепочками», «шеренгами», «гроздьями» в тяжах слизи или лежат разрозненно. Размер клеток разнообразный. Дифференциальный диагноз иногда следует проводить со злокачественной лимфомой.

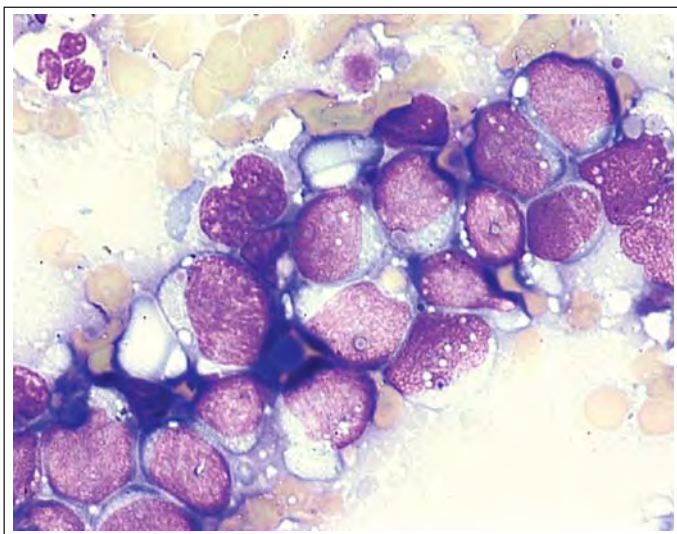


Рис. 4.35. Мелкоклеточный рак.

Крупноклеточный рак легкого (КРЛ)

КРЛ представлен в препарате крупными полиморфными недифференцированными клетками. Ядра крупные, полиморфные, гиперхромные, с неровными контурами, неравномерной структурой хроматина, с множественными полиморфными крупными ядрышками. Высокое ядерноцитоплазматическое соотношение. Выражен опухолевый диатез. Возможно наличие розеткоподобных структур. Цитоплазма обильная, чаще нежная, светлая. Дифференциальный диагноз с крупноклеточной лимфомой, в отличие от которой при данном виде опухоли обнаруживаются комплексы клеток.

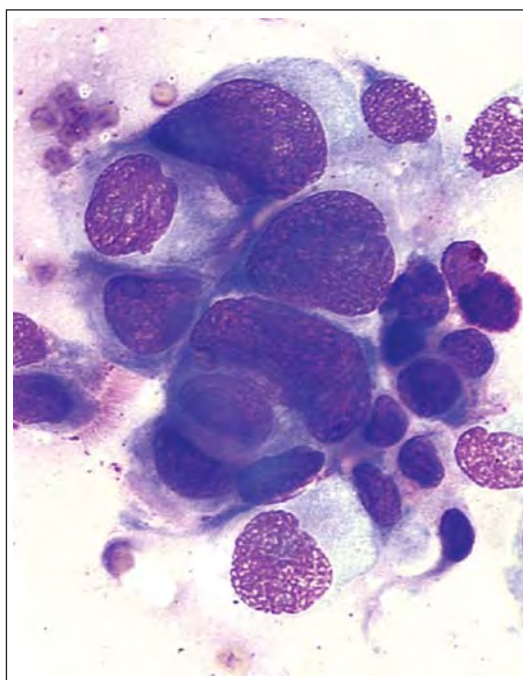


Рис. 4.36. Крупноклеточный рак легкого.

Необходимо помнить, что для успешного проведения цитологического исследования крайне важно не только грамотно собрать диагностический материал и приготовить цитологические препараты, не только своевременно и правильно доставить материал в лабораторию, но и сопроводить его полноценным направлением на исследование, так как для правильной трактовки цитологической картины цитологу необходима как можно более полная клиническая информация о пациенте. Цитологический диагноз по сути своей является результатом совместного труда цитолога и клинициста.

Даже в случае прекрасного качества препарата и присутствия высокопрофессиональных специалистов-цитологов нередки ситуации, когда морфологические признаки не позволяют уверенно верифицировать опухоль.

Сегодня, с развитием технологий, с возможностью активного внедрения в практику современных достижений науки и технологий, количественных методов диа-

гностики, жидкостной цитологии, автоматизированных методов окраски, IT-технологий, цитология зачастую становится приоритетным методом диагностики.

Недоступные ранее методики с появлением метода жидкостной цитологии (BCL) могут успешно применяться на цитологическом материале.

Особенно важной представляется появившаяся благодаря применению BCL возможность использования иммуногистохимических (ИГХ) и иммуноцитохимических (ИЦХ) методов исследования и проточной цитофлуориметрии.

Использование ИЦХ оправданно и эффективно при грамотном подходе, логичном и осмысленном выборе алгоритма проведения исследования на основании результатов, полученных после проведения классического цитологического исследования.

ИЦХ имеет перед ИГХ преимущества в стоимости, скорости проведения исследования и наглядности результатов.

В 2015 г. ВОЗ выпустила новую расширенную классификацию WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.

В этом издании предложен диагностический алгоритм, который учитывает увеличивающуюся потребность в использовании вспомогательных методов, таких как иммуногистохимия и иммуноцитохимия.

Опухолевый материал сегодня используется не только для исследования на световом микроскопе, но и для иммуногистохимического, иммуноцитохимического исследования и для молекулярного тестирования.

Очень важен правильный подход к диагностике с использованием «малого материала», к цитологической диагностике.

Около 70% случаев рака легких сегодня неоперабельны, выявляются в поздней стадии. Для них крайне

актуальна возможность использования молекулярно направленного лечения.

Для определения возможностей использовать такое лечение, для определения его тактики, для выбора препарата необходимо проведение молекулярно-генетического исследования.

Такое исследование может быть выполнено на любом цитологическом или гистологическом материале, содержащем хотя бы минимальное количество опухолевых клеток.

Сегодня ВОЗ акцентирует внимание на том, что:

- очень важно учитывать при определении диагноза, выставлен он морфологом (цитологом или гистологом) только на световом уровне или использовались дополнительные методы диагностики; соответственно, заключение должно обязательно содержать эту информацию;
- при НМРЛ, далее классифицируемом в более определенный тип, такой как аденокарцинома или рак плоскоклеточный, допустимо использование слов «возможно» или «вероятнее всего» при формировании заключения;
- термин НМРЛ не может использоваться часто;
- термин НМРЛ никогда не должен быть использован гистологами;
- в случае, когда опухоль исследуется и цитологами, и гистологами, клиницист должен получить согласованный диагноз;
- термин «крупноклеточный» рак не должен использоваться цитологом или гистологом без слов «возможно» или «вероятнее всего» при постановке цитологического диагноза или при микробиопсии, так как при взятии материала зона исследования слишком мала, для того чтобы можно было уверенно высказаться о наличии крупноклеточного рака;

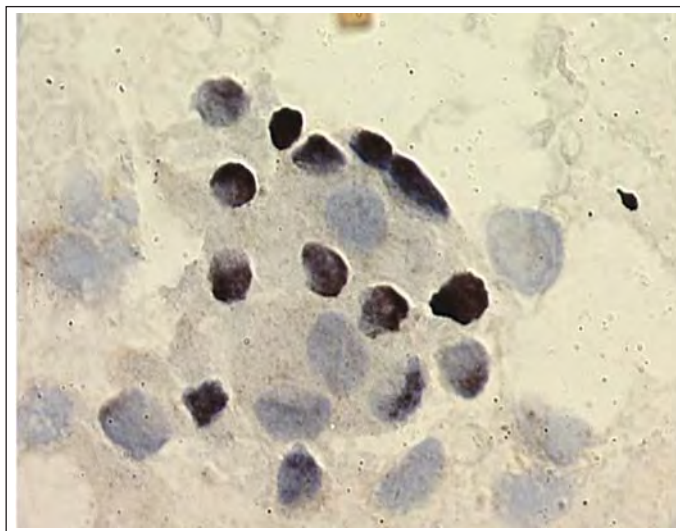


Рис. 4.37. TTF-1 (положительная экспрессия в ядрах опухолевых клеток); метастаз рака легкого в поджелудочную железу (пунктат).

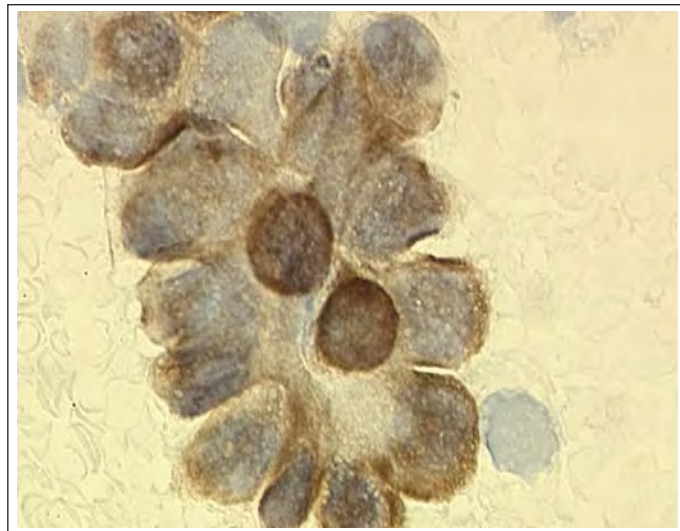


Рис. 4.38. CK20 (положительная экспрессия в опухолевых клетках); метастаз рака кишки в легкое (трансторакальный пунктат).

- нейроэндокринные иммуногистохимические маркеры могут быть использованы для уточнения диагноза только в случаях, когда нейроэндокринная опухоль подозревается морфологически.

Только эффективное и рациональное использование всех возможностей и достижений современного здравоохранения, только грамотный мультидисциплинарный единый подход к диагностике в онкологии, только открытое обсуждение сомнений специалистов, если такие имеются, могут обеспечить максимальный эффект от лечения.

Все вышеизложенное позволяет утверждать, что цитология в условиях современной клиники является универсальным методом морфологической диагностики, по своим диагностическим возможностям не уступающим, а в некоторых случаях и превосходящим другие по себестоимости, возможности воспроизведения и скорости выполнения исследования, получения и оценки результатов.

Также цитологический метод незаменим для проведения массовых профилактических осмотров, формирования групп «повышенного риска» с последующим систематическим наблюдением лиц, входящих в эти группы.

Молекулярно-генетическая диагностика карцином легкого

В. В. Мочальникова, И. В. Цыганова, И. М. Гагарин

При НМРЛ идентифицируют все больше мутаций, которые могут стать мишенями для лекарственной терапии.

Для определения каждого биомаркера необходимо выбрать надежные диагностические методы: иммуногистохимия, анализ мутаций с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), гибридизация *in situ* — и пограничные значения, на основе которых будут приниматься клинические решения.

С помощью различных модификаций ПЦР можно выявить многие мутации. Кроме ПЦР, в патологоанатомических отделениях выполняют детекцию таргетных участков методом ПЦР, секвенирование по Сенгеру, пиросеквенирование или секвенирование нового поколения.

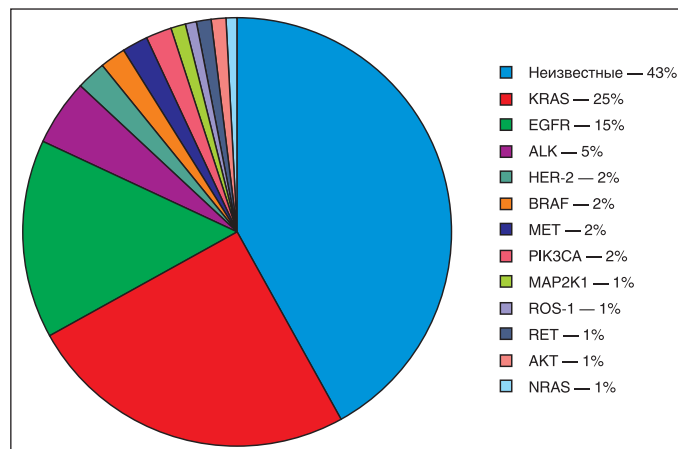


Рис. 4.39. Наиболее часто встречающиеся мутации при аденокарциноме легкого.

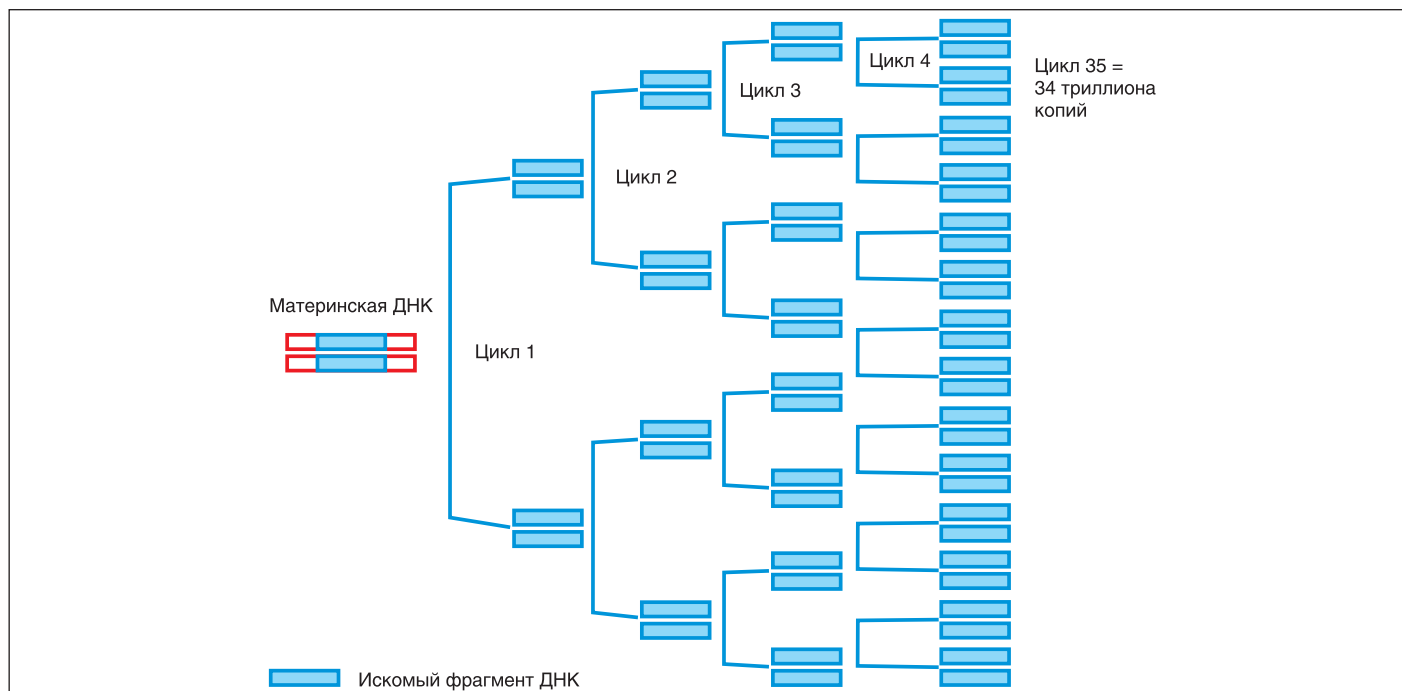


Рис. 4.40. Общая схема ПЦР.

Полимеразная цепная реакция и секвенирование

Метод ПЦР основан на многократном избирательном копировании определенного участка ДНК при помощи ферментов в лабораторных условиях.

ПЦР — чувствительный метод обнаружения мутаций, а также ДНК или РНК (ПЦР с обратной транскрипцией) бактерий и вирусов. Эту реакцию можно использовать и для обнаружения определенных хромосомных перестроек.

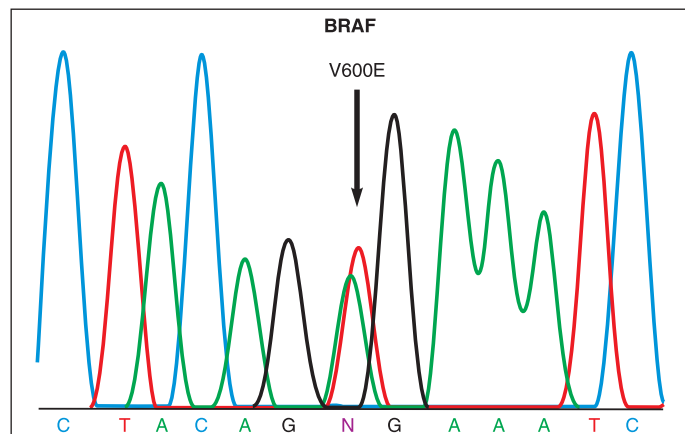


Рис. 4.41. Точечная замена в 600-м кодоне гена BRAF, приводящая к замене валина на глутаминовую кислоту (Val 600→Glu).

Секвенирование белков и нуклеиновых кислот ДНК и РНК — это определение их аминокислотной или нуклеотидной последовательности.

Секвенирование по Сенгеру основано на селективном введении модифицированных меченых концевых дидезоксинуклеотидов с помощью ДНК-полимеразы в ходе репликации ДНК *in vitro*, что приводит к обрыву

цепи ДНК. После электрофоретического разделения может быть считана последовательность ДНК анализируемого ампликона.

Для надежного секвенирования по Сенгеру концентрация опухолевых клеток должна быть не менее 30%, чтобы обнаружить все виды мутаций. Для экстракции ДНК патоморфолог определяет опухолевые области с высоким содержанием опухолевых клеток.

Последующая микродиссекция важна, чтобы минимизировать контаминацию неопухолевыми клетками.

Пиросеквенирование и секвенирование нового поколения обладают более высокой чувствительностью при весьма ограниченном объеме опухолевого образца.

Молекулярная диагностика — гибридизация *in situ* (ISH)

Для гибридизации *in situ* (ISH) используют меченые зонды — комплементарные нити ДНК или РНК, хромогенные и флуоресцентные, которые гибридизуются со специфическими последовательностями ДНК или РНК в интерфазных ядрах образцов тканей или клеток.

Зонды для определенных генных локусов маркируют разными цветами. В случае стратегии слияния генов смежные зонды указывают на реципрокную транслокацию. При использовании разъединенных (сплит-сигнальных) зондов сплит-сигналы (одиночные красный и зеленый) указывают на транслокацию.

Для ISH требуются ткань высокого качества и специальная процедура подготовки. Интерпретацию результатов должны осуществлять специально обученные специалисты.

Определение амплификации определенного гена — еще один метод, который может быть получен с помощью ISH. Например, в 20–25% случаев плоскоклеточного рака легкого происходит амплификация рецептора фактора роста фибробластов I типа (FGFR1), что

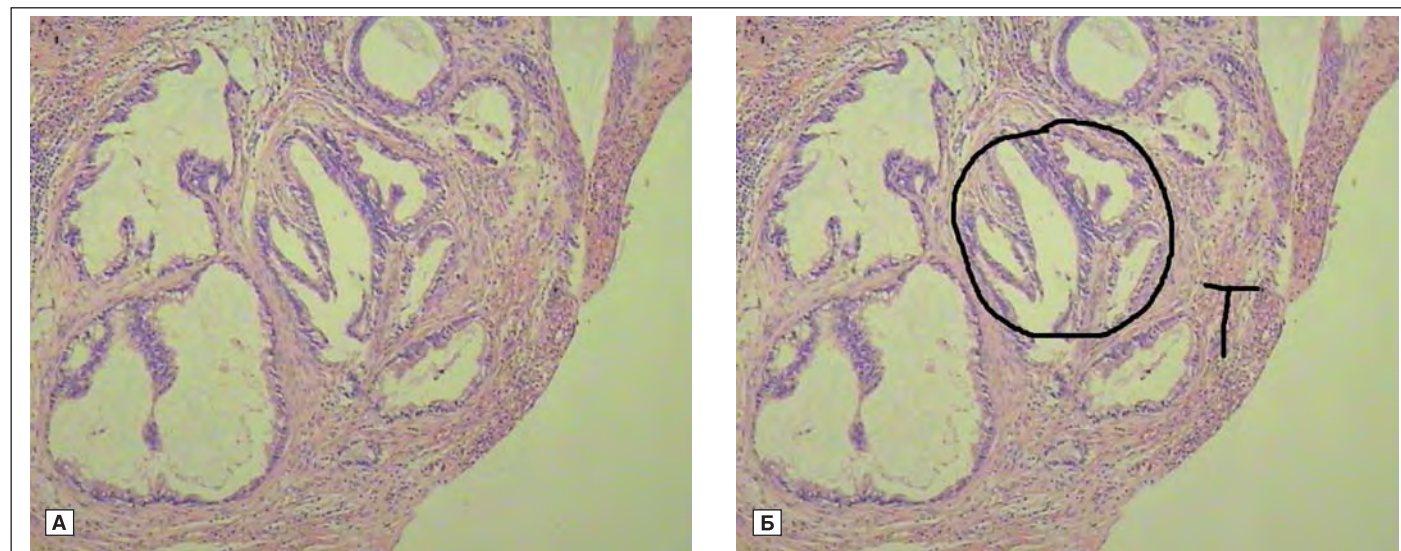


Рис. 4.42. Выделение комплекса опухолевых клеток для микродиссекции.

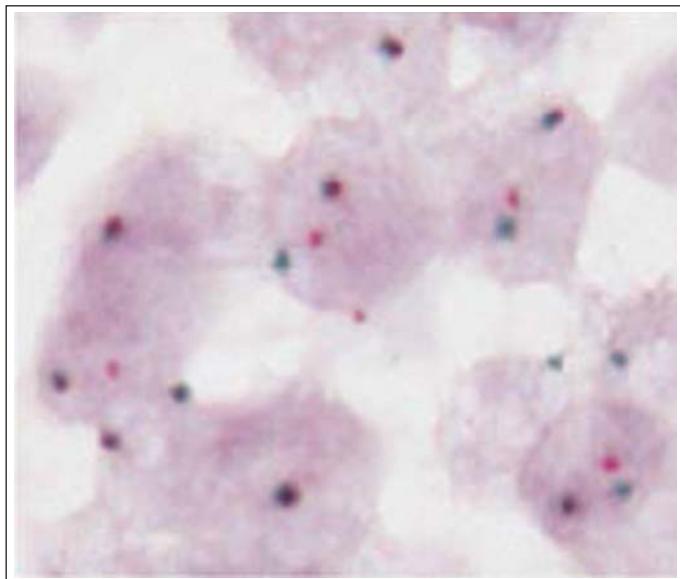


Рис. 4.43. Хромогенный метод.

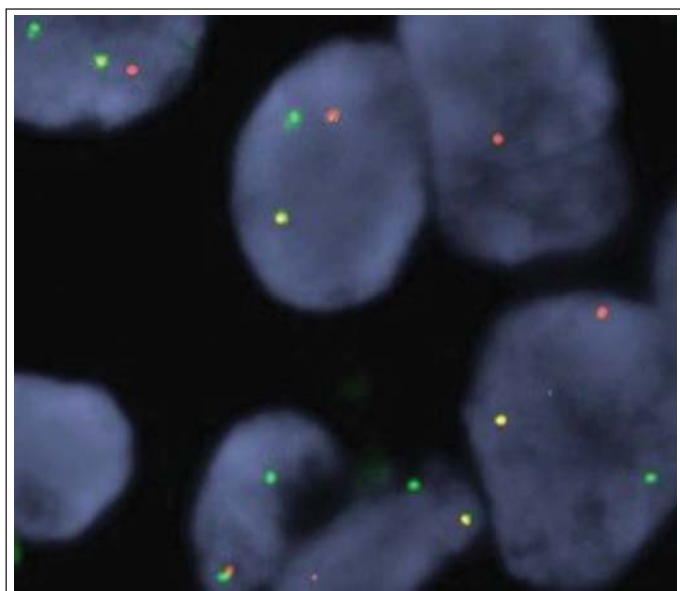


Рис. 4.44. Флуоресцентный метод.

служит основанием для изучения ингибиторов FGFR1 в клинических исследованиях. При анализах амплификации ISH-зонд для изучаемого гена маркируют одним цветом, а центромерный зонд для внутреннего стандарта — другим. Путем подсчета количества сигналов на одну клетку определяют амплификацию соответствующего гена.

Молекулярный анализ

В аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого можно обнаружить множественные мутации, способствующие росту опухоли.

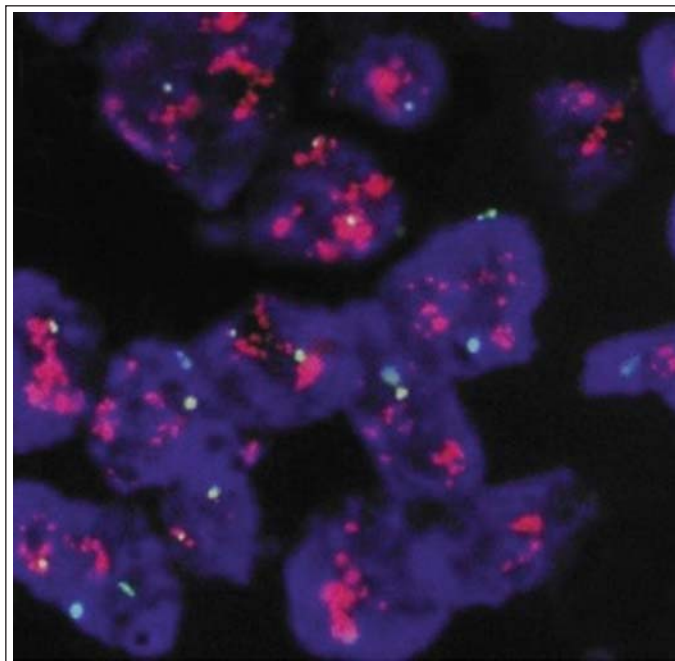


Рис. 4.45. Амплификация EGFR гена.

EGFR

EGFR — трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста (EGF).

Многочисленные биологические исследования выявили повышенную активность EGFR в запуске каскада реакций по передаче сигнала в клетках НМРЛ.

Мутации гена EGFR встречаются у 15% больных НМРЛ, как правило среди некурящих людей.

Около 90% обнаруживаемых мутаций представляют делеции в экзоне 19 и точечные замены в экзоне 21.

KRAS

Ген KRAS кодирует небольшой внутриклеточный белок, который является ключевым компонентом сигнального каскада, регулирующего пролиферацию клеток, устойчивость к апоптозу, метастазирование и ангиогенез опухолей.

Мутации гена KRAS встречаются у 20–25% больных, как правило курящих с НМРЛ.

В 30–40% случаев НМРЛ выявляют мутации 12-го или 13-го кодонов KRAS.

ALK

При отсутствии мутаций генов EGFR и KRAS в образцах опухоли определяют транслокации ALK, рецепторной тирозинкиназы из семейства инсулинзависимых рецепторов. К общепризнанным методам выявления перестроек гена ALK относится флуоресцентная гибридизация in situ (FISH).

В последнее время достигнуты успехи в усовершенствовании иммуногистохимической методики — разработан новый клон антител (D5F3, Cell Signalling), по-

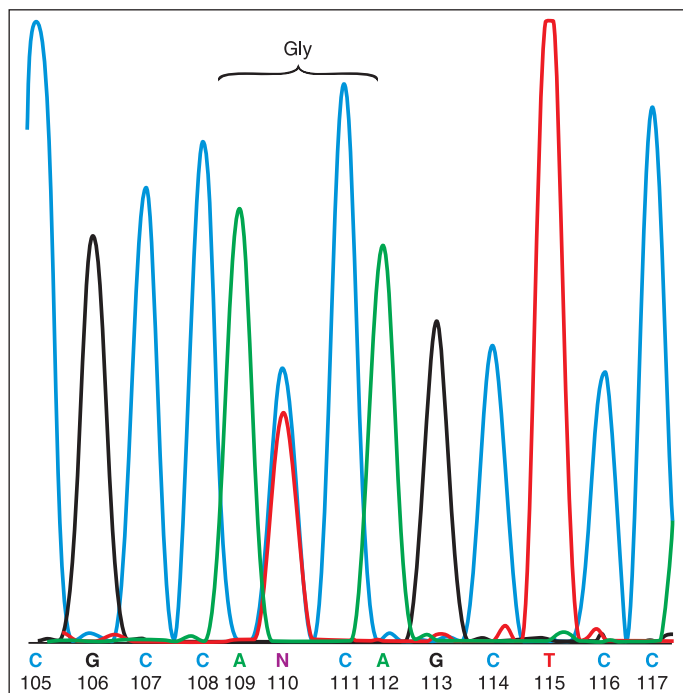


Рис. 4.46. Точечная замена глицина на аспарагиновую кислоту (Gly 12 → Asp) в 12-м кодоне гена KRAS.

звляющий практически в 100% случаев определять перестройки гена ALK иммуногистохимическим методом.

Выявление группы больных НМРЛ с перестройками гена ALK позволяет приблизиться к персонализации терапии, существенно увеличив ее эффективность. Транслокации ALK встречаются в 4% случаев среди молодых некурящих мужчин, страдающих немелкоклеточной аденокарциномой. Более чем в 50% случаев с транслокацией ALK наблюдается ацинарный или солидный субтип аденокарциномы, в 70–75% случаев встречаются перстневидноклеточные элементы.

ROS1

ROS1 — это рецептор тирозинкиназы, относящийся к категории рецепторов инсулина. Транслокации с участием гена ROS1 представляют собой драйверные мутации, встречающиеся примерно у 1–2% людей с НМРЛ. Такие мутации обычно встречаются у некурящих и молодых больных.

Мутация гена ROS1 встречается примерно у 1–2% пациентов с аденокарциномой. Эту мутацию определяют после отрицательного результата на транслокацию ALK.

В настоящее время большое внимание уделяют генетическим исследованиям, чтобы выявить специфические мутации, способствующие росту опухоли, и по-

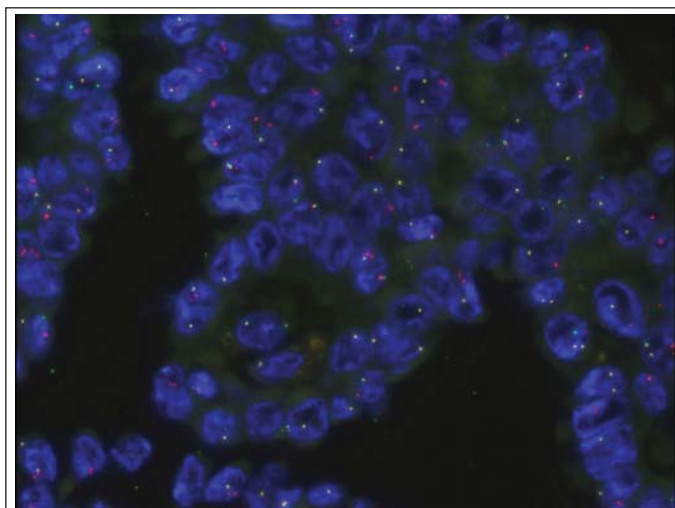


Рис. 4.47. ALK-транслокация.

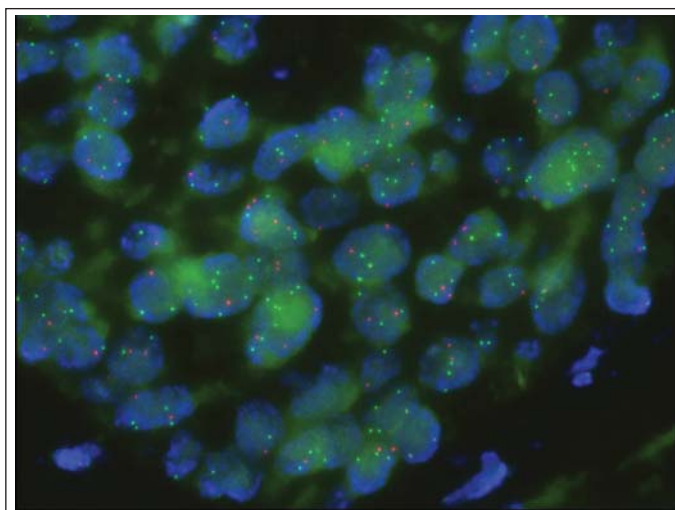


Рис. 4.48. ROS1 (с потерей нормальной хромосомы и с увеличенной копийностью).

добрать соответствующие таргетные препараты. Однако, несмотря на впечатляющие результаты ответа опухоли на некоторые из них, в дальнейшем развивается лекарственная резистентность и, как следствие, рецидив заболевания.

Молекулярно-генетический анализ первичных, метастатических и рецидивных опухолей позволит выявить мутации, способствующие прогрессированию злокачественного процесса, и на основе этих знаний усовершенствовать лечение рака легкого согласно принципам персонализированной медицины.

Основные положения

- Определение морфологической природы опухоли, ее гистогенеза и органной принадлежности является первоочередной задачей. Без морфологического диагноза недопустимо начинать лечение пациента.
 - Цитология в условиях современной клиники является универсальным методом морфологической диагностики, по своим диагностическим возможностям не уступающим, а в некоторых случаях и превосходящим другие по себестоимости, возможности воспроизведения и скорости выполнения исследования, получения и оценки результатов.
 - Иммуногистохимическое (иммуоцитохимическое) исследование необходимо в том случае, когда гистолог (цитолог) не может установить гистогенез и/или органную принадлежность опухоли, используя только классический метод гистологической (цитологической) диагностики.
 - ИГХ и ИЦХ необходимы для дифференцирования АК и плоскоклеточного рака легкого, рекомендуется использовать для начала одно-два антитела, и не более (например, TTF-1 и p40 или p63).
 - Пара TTF-1 и p40 может быть достаточной, чтобы классифицировать большую часть НМРЛ.
 - Каждый раз, когда в процессе диагностики используется ИГХ или ИЦХ, лаборатория, проводящая исследование, должна гарантировать стандартизованную процедуру и высокое качество проведения исследования.
 - В заключение крайне важно упоминать не только об использовании тех или иных вспомогательных методов, не только указывать клон того или иного использованного антитела, но и писать, на основании чего специалист дифференцировал данную опухоль как АК или как плоскоклеточный рак.
 - Заключение должно содержать информацию, выставлено оно морфологом (цитологом или гистологом) только на световом уровне или использовались дополнительные методы диагностики.
 - При НМРЛ, далее классифицируемом в более определенный тип, такой как АК или плоскоклеточный рак, допустимо использование слов «возможно» или «вероятнее всего» при формировании заключения.
 - Термин НМРЛ не может использоваться цитопатологом часто.
 - Термин НМРЛ никогда не должен быть использован гистологом.
 - В случае, когда опухоль исследуется и цитологами, и гистологами, клиницист должен получить согласованный диагноз.
 - Термин «крупноклеточный» рак не должен использоваться цитологом или гистологом без слов «возможно» или «вероятнее всего».
- Нейроэндокринные иммуногистохимические маркеры могут быть использованы для уточнения диагноза только в тех случаях, когда нейроэндокринная опухоль подозревается морфологически.
 - Решение о проведении молекулярно-генетического исследования принимается совместно с лечащим врачом с целью определения лечебной тактики, но только после получения морфологического (гистологического или цитологического) заключения.
 - Для проведения молекулярно-генетического исследования может быть использован любой морфологический материал (гистологический или цитологический).

Литература

- Волченко Н. Н., Gladунова З. Д., Славнова Е. Н. и др. Срочная интраоперационная цитологическая диагностика при опухолях различных локализаций. Пособие для врачей. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2004. — 31 с.
- Герасименко И. И. Дооперационная морфологическая диагностика заболеваний молочной железы // Новости клинической цитологии России. — 2001. — Т. 5. — № 1. — С. 54–55.
- Маринов Д. Т. Роль тонкоигольных пункций в морфологической верификации и молекулярно-генетическом тестировании рака легкого / А. Г. Маргарян, П. Б. Назлиев // Инновации и инвестиции. — М. — 2016. — № 11. — С. 168–172.
- Мехеда Л. В. Возможности цитологической диагностики при заболеваниях легких / Л. В. Мехеда, Л. П. Карева, В. Н. Богатырев // Новости клинической цитологии России. — 2010. — Т. 14, № 3–4. — С. 5–14.
- Мехеда Л. В. Иммуоцитохимический метод в дифференциальной диагностике первичных и метастатических новообразований внутригрудной локализации: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — М., 2012.
- Шиллер-Волкова Н. Н., Никитина Н. И., Агамова К. А., Брин М. Л. Цитологическая диагностика злокачественных новообразований. Атлас. — М., 1964.
- Vassilacos P., Carrel S., Petignat P. et al. Use of automated primary screening on liquid-based, thin-layer preparations. *Acta Cytol* 2002; 46(2):291–295.
- Vyberg M. Metastatic tumors of unknown origin: immunohistochemical approach and pitfalls. *DAKO facts* 2001; 1(2): 17.
- Wang B.Y., Gil J., Burstein D.E., et al. p63 in pulmonary epithelium, pulmonary squamous neoplasms and other pulmonary tumors. *Hum Pathol* 2002; 33:921–926.
- WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Ed. by Travis W. D. et al. Lyon: IARC, 2015.
- Wiatrowska B.A., et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: proposed criteria for cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2001; 24:58.
- Whitaker D., et al. Mesothelioma. In *Diagnostic cytopathology*, 2nd ed., Gray W., McKee GT, eds. London: Churhill Livingstone, 2003. P. 205.

Н. К. Шахпазян

В летописи истории медицины диагностика рака легкого сопровождалась неуклонным стремлением к детализации, к разделению больных на все большее количество групп, требующих обособленного лечебного подхода. Больные с видимым на рентгенограмме очагом разделялись по гистологическим особенностям опухоли, по особенностям экспрессии опухолью белков и в конечном итоге по специфическим изменениям ДНК. С точки зрения молекулярной генетики рак легкого, даже в пределах одного гистологического вида, неоднороден. В настоящее время практическое значение имеет молекулярно-генетическое исследование аденокарцином, в то время как для плоскоклеточного и мелкоклеточного рака не удалось добиться надежно работающего лечебно-диагностического алгоритма «выявленная мутация → таргетный препарат → клинический эффект».

Вопросы эффективности таргетной терапии рассмотрены в другой главе данного издания. В этой главе мы коснемся клинически значимых молекулярно-генетических особенностей рака легкого и ближайших перспектив молекулярно-генетической диагностики НМРЛ.

Распространенность и виды примечательных драйверных мутаций аденокарцином легкого представлены на рис. 5.1. Вид мутации и связанный с ним клиниче-

ский запрос — первая особенность, определяющая методологию выявления молекулярно-генетических маркеров в лаборатории.

Вторым важнейшим фактором является доступный для исследования биоматериал. В настоящее время для исследования используются следующие виды биоматериала (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Сравнительная характеристика основных видов биоматериала

Вид биоматериала	Преимущества	Недостатки	Требования к методам исследования
Гистологический (блоки)	Много материала (обычно)	Обработан формалином Длительность метода Инвазивность техники взятия материала	Стандарт
Цитологический (стекла)	Сохранная ДНК и РНК	Мало материала	Чувствительные методы, требующие мало материала
Плазма крови	Быстрота Неинвазивность	Низкий процент опухолевой ДНК	Высокочувствительные методы, короткие фрагменты ДНК

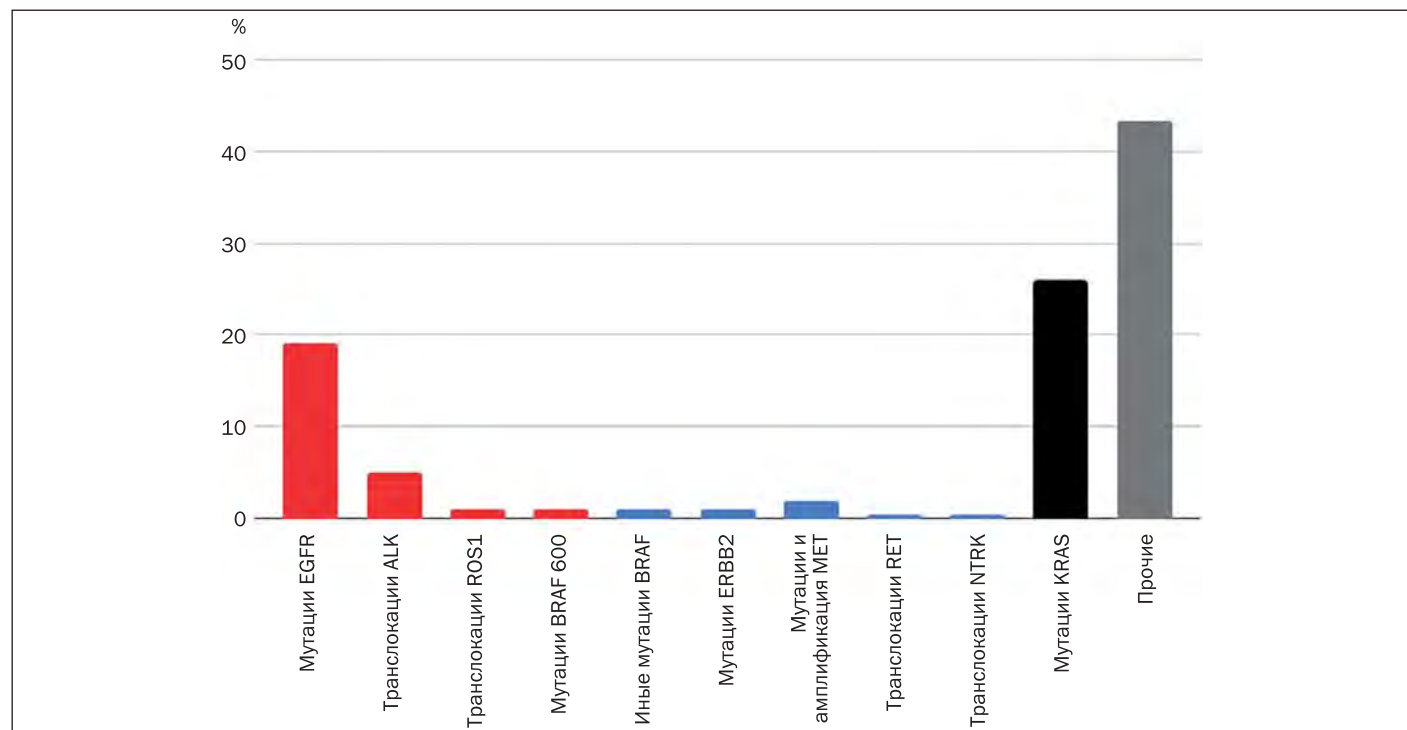


Рис. 5.1. Основные мутации, выявляемые в аденокарциномах легкого, и их частота (красным обозначены мутации, являющиеся прогностическими маркерами клинически одобренной таргетной терапии; синим — перспективные прогностические маркеры; серым и черным — мутации, для которых в настоящее время нет таргетной терапии).

Работа с опухолевым материалом требует информации о нем от морфолога (характер материала, процент опухолевых клеток, какой обработке подвергался и т. п.).

Также следует упомянуть о «жидкостной биопсии», которая уже вошла в практику и продолжает развиваться. Жидкостная биопсия представляет собой не что иное, как исследование фрагментов опухолевой ДНК из плазмы крови (см. табл. 5.1) или иной биологической жидкости, которая может быть получена неинвазивным путем. Жидкостная биопсия неразрывно связана с методологической базой лаборатории, поскольку требует специального подхода. Помимо неинвазивности (но также благодаря ей) она позволяет проводить мониторинг мутаций в опухолевой ДНК, попадающей в биологические жидкости (рис. 5.2).

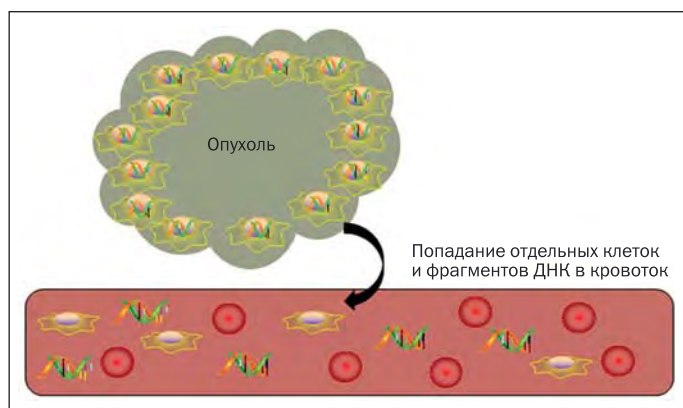


Рис. 5.2. Циркулирующая опухолевая ДНК в плазме крови.

Важнейшее значение имеет оснащение лаборатории. В настоящее время в клинической молекулярной генетике наблюдается выраженная тенденция к внедрению нового метода: секвенирования нового поколения (NGS).

Секвенирование нового поколения представляет собой технологию, основанную на различных методах, объединенных общим принципом — параллельное секвенирование множества отдельных фрагментов ДНК, выделенной из биологического образца (рис. 5.3). Если очень коротко, это позволяет получить информацию о множестве молекулярно-генетических маркеров (вплоть до полногеномной) в небольшом количестве биоматериала, что актуально для клинической практики. Кроме того, возможно с высокой чувствительностью получить количественные данные, что актуально для исследования опухолевой ДНК, выделенной из плазмы крови.

Другим перспективным методом исследования является цифровая (или цифровая-капельная) ПЦР (цПЦР), преимущество которой состоит в исключительной чувствительности и количественном определении, поэтому цПЦР представляет собой инструмент



Рис. 5.3. Расходный элемент одного из видов секвенаторов NGS — чип, содержащий более 80 млн микроскопических ячеек, в каждой из которых проводится секвенирование короткого фрагмента ДНК. Данные с каждой ячейки собираются параллельно и анализируются программным обеспечением секвенатора.

для реализации «жидкостной биопсии». К ее недостаткам относится то, что одновременно исследуется небольшое количество мишеней (табл. 5.2, 5.3).

Другие методы, которые уже стали классическими — ПЦР, FISH (метод флуоресцентной гибридизации) и капиллярное секвенирование (по Сенгеру), — также успешно применяются в лабораториях (табл. 5.2, 5.3).

Таблица 5.2. Сравнительная характеристика методов, применяемых в молекулярно-генетической лаборатории

Метод	Преимущества	Недостатки	Перспективы развития
Алель-специфическая ПЦР	Недорогой метод Оборудование широко распространено Высокая чувствительность (низкий предел определения)	Небольшое количество мишеней Трудно оценить количество мутантной ДНК	Остается рутинным гибким методом, продолжает развиваться в сторону работы с малым количеством материала и жидкостной биопсией
Секвенирование по Сенгеру	Оборудование широко распространено Выявляет все «малые» мутации на исследуемом участке	Достаточно сложная процедура подготовки Небольшое количество мишеней Низкая чувствительность (высокий предел определения)	Остается рутинным методом
FISH	Широко распространен Выявляет хромосомные перестройки	Достаточно дорогой метод Одно исследование — одна мишень Сильно зависит от квалификации персонала	Остается рутинным методом

Метод	Преимущества	Недостатки	Перспективы развития
Цифровая ПЦР	Очень высокая чувствительность (очень низкий предел определения) Количественное определение	Небольшое количество мишеней за одно исследование Требуется специфического оборудования	Развивается как метод «жидкостной биопсии» и метод для работы со сложным клиническим биоматериалом
NGS	Практически любое количество мишеней за одно исследование Требуется минимума биоматериала Возможно добиться очень высокой чувствительности Количественное определение Возможность выявлять хромосомные перестройки	Требуется специфического оборудования Для эффективного использования требуется накопление образцов для анализа Высокая стоимость Требуется обработка массива полученных данных	Активно развивающийся метод с тенденцией к удешевлению и переходу на данный метод с FISH. Скорее всего, станет рутинным методом, подобно ПЦР Очень перспективен для работы с малым количеством материала и для жидкостной биопсии

Таблица 5.3. Использование методов для выявления различных видов мутаций

Метод	Основные виды выявляемых генетических нарушений
Аллельспецифическая ПЦР	Точечные мутации, малые вставки и делеции, транслокации
Секвенирование по Сенгеру	Точечные мутации, малые вставки и делеции, транслокации, микросателлитная нестабильность
FISH	Хромосомные перестройки (транслокации, изменение копийности)
Цифровая ПЦР	Точечные мутации, малые вставки и делеции, изменение копийности
NGS	Любые виды при заранее спланированном подходе

Далее в главе будут коротко охарактеризованы основные молекулярно-генетические мишени НМРЛ, начиная с уже рутинных и заканчивая ближайшими перспективами.

Мутации EGFR

EGFR — это трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста (ЭФР).

Многочисленные биологические исследования выявили повышенную активность EGFR и каскада, запускающегося при активации этого рецептора, у больных НМРЛ.

Мутации в группе генов EGFR встречаются у 15% больных НМРЛ, как правило среди некурящих.

Около 90% обнаруженных мутаций представлены делециями в экзоне 19 и точечными заменами в экзоне 21.

В настоящее время особую актуальность приобретает выявление мутаций EGFR в опухолях больших, прогрессирующих на фоне лечения ингибиторами EGFR первых поколений. В 40—50% случаев у таких больных выявляется мутация 20-го экзона EGFR p. T790M, что является показанием к назначению ингибиторов EGFR третьего поколения.

Перспективным прогностическим фактором при лечении таких больных является количество мутантных копий гена EGFR в плазме крови (жидкостная биопсия).

Ведутся исследования по разработке эффективных препаратов для лечения больных с опухолями, несущими «редкие мутации» и вставки 20-го экзона. Ведется разработка препаратов четвертого поколения, направленных на мутацию EGFR p. C797S, обуславливающую резистентность к препаратам третьего поколения.

Мутации KRAS

Ген KRAS кодирует небольшой внутриклеточный белок, который является ключевым компонентом сигнального каскада, регулирующего пролиферацию клеток, устойчивость к апоптозу, метастазирование и ангиогенез опухолей.

Мутации гена KRAS встречаются у 20—25% больных НМРЛ, как правило курящих.

В 30—40% случаев НМРЛ выявляются мутации в 12-м или 13-м кодонах экзона 2 гена KRAS.

Особой практической значимости выявление мутаций KRAS при НМРЛ не имеет. Однако у носителей мутаций этого гена отмечается более частый ответ на терапию, направленную на контрольные точки иммунного ответа.

Транслокации ALK

При отсутствии мутаций генов EGFR и KRAS образцы опухоли направляются на выявление транслокаций в гене ALK. Рутинными методами выявления перестроек гена ALK являются иммуногистохимическое и иммуноцитохимическое исследование, дополненные (при необходимости) флюоресцентной гибридизацией in situ (FISH). Возможно выявление транслокаций ALK посредством высокочувствительной ПЦР, особенно в случае малоклеточного материала, активно развивается их выявление методом NGS.

Транслокации ALK встречаются приблизительно в 4—5% случаев аденокарцином. Почти всегда в аденокарциномах легкого геном-партнером является EML4.

Транслокации ROS1

ROS1 — это рецептор тирозинкиназа, относящийся к категории рецепторов инсулина. Транслокации с участием гена ROS1 представляют собой драйверные мутации, встречающиеся примерно у 1–2% больных НМРЛ. Такие мутации обычно встречаются у некурящих и молодых больных.

Основной метод выявления таких мутаций в данное время — FISH. Возможно выявление транслокаций ROS1 посредством высокочувствительной ПЦР, особенно в случае малоклеточного материала, активно развивается их выявление методом NGS.

Мутации BRAF

Ген BRAF кодирует белок, участвующий в передаче сигнала в пути MAPK, важном сигнальном каскаде, активирующем процессы пролиферации клеток. Мутации гена BRAF — это группа драйверных мутаций, нечасто выявляемых при аденокарциномах легкого и важных в плане назначения таргетной терапии. Частота мутаций BRAF при аденокарциноме легкого доходит до 4%, однако клиническое значение в настоящее время имеет мутация в кодоне 600 гена — p.V600E (ее частота составляет около 1–2%), в связи с появлением схем таргетной терапии блокаторами BRAF и лежащего ниже по цепи передачи внутриклеточного сигнала белка MEK (рис. 5.4).

Одновременно с этим отличные от V600E мутации BRAF являются перспективной мишенью для разработки таргетных препаратов.

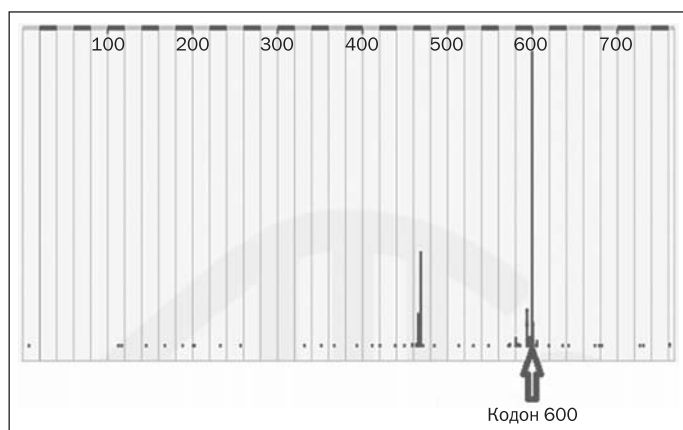


Рис. 5.4. Распределение мутаций гена BRAF при аденокарциномах легкого по кодонам.

Перспективные молекулярно-генетические маркеры НМРЛ

Перспективные маркеры обретают реальность в случае разработки новых или подтверждения эффективности

существующих таргетных препаратов, при этом такие маркеры становятся не только мишенью, но и прогностическим фактором эффективности терапии. Маркерами ближайшего круга можно назвать уже упомянутые редкие мутации EGFR и отличные от V600E мутации BRAF.

- Кроме этого, перспективными маркерами являются:
- мутации гена MET, приводящие к исключению 14-го экзона и амплификации MET. Продукт гена MET — тирозинкиназный рецептор фактора роста гепатоцитов, запускающий схожие с активацией EGFR сигнальные пути. Как драйвер аденокарцином легкого такой вид мутаций встречается в 1–4% случаев, в том числе как механизм прогрессирования опухоли на фоне таргетной терапии. Мутации с исключением 14-го экзона и амплификация MET приводят к накоплению белка MET;
 - вставки экзона 20 гена Her2 (около 1% случаев аденокарцином). Her2 (ERBB2) является близким родственником (гомологом) EGFR, со схожими механизмами влияния на сигнальные каскады;
 - транслокации гена RET — полная аналогия с транслокациями генов ALK и ROS1. Редкий вид мутаций — около 1% аденокарцином;
 - транслокации генов NTRK (NTRK1, NTRK2, NTRK3). Данный вид транслокаций как прогностический маркер уже актуален в связи с существованием эффективного таргетного препарата. Однако транслокации NTRK редко встречаются при аденокарциномах легкого (менее 1% случаев).

Следует заметить, что в случае появления клинически рекомендованной терапии для больных с транслокациями RET и/или NTRK, в дополнение к существующей при транслокациях ALK и ROS1, метод NGS в современных условиях преодолевает основной барьер — относительно высокую стоимость по сравнению с FISH, что вкупе с низким расходом биоматериала делает его совершенно необходимым в лабораториях, занимающихся тестированием аденокарцином легкого.

Особый интерес вызывают прогностические маркеры эффективности иммунопрепаратов в связи с существованием значительной группы больных с отсутствием экспрессии PD-L1 по данным ИГХ, у которых возможен выраженный положительный эффект от лечения иммунопрепаратами (рис. 5.5). В связи с этим чрезвычайно перспективным направлением является оценка опухолевой мутационной нагрузки (tumor mutation burden, TMB). Основная идея заключается в том, что чем больше мутаций содержит опухоль, тем больше опухолевых антигенов (белковых продуктов мутантных генов) несут опухолевые клетки и тем больше шанс на успех в случае применения препаратов, направленно ингибирующих иммунные контрольные точки (рис. 5.6). Группа больных, выделенная на основании оценки TMB, может состоять из больных без экспрессии PD-L1, однако с ответом на иммунотерапию.

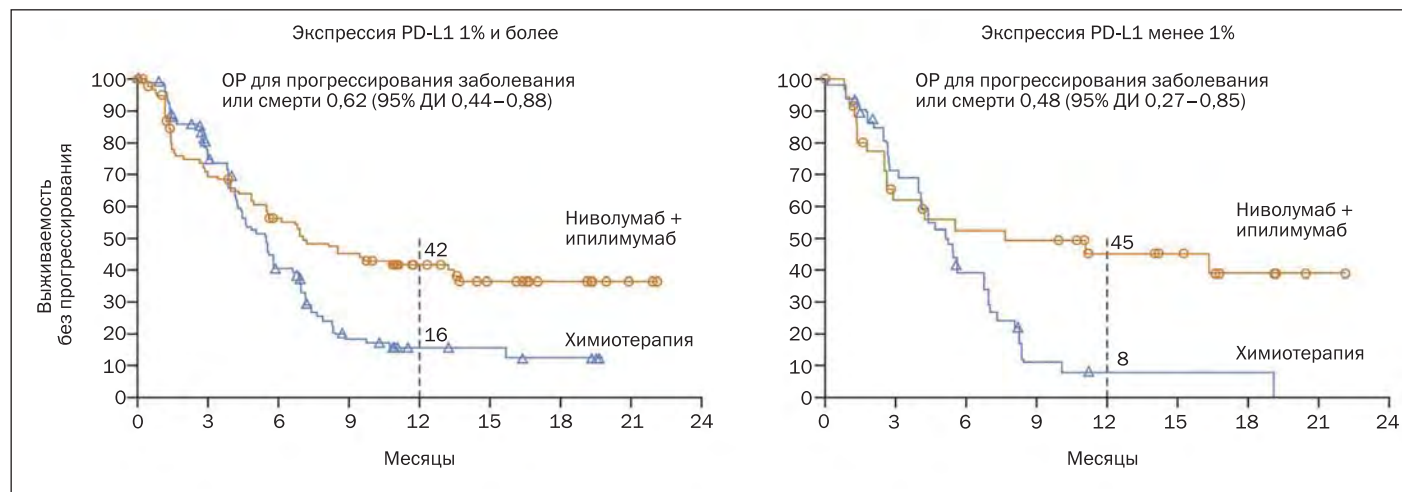


Рис. 5.5. Выживаемость без прогрессирования в группах больных с высокой мутационной нагрузкой (10 мутаций/1 млн оснований) в зависимости от экспрессии PD-L1. Взято с изменениями из [28]. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

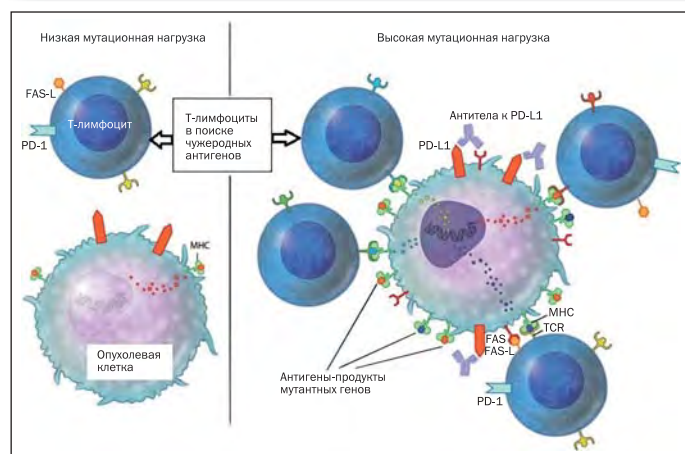


Рис. 5.6. Нагруженность опухольспецифическими антигенами как эффект высокой мутационной нагрузки. Взято с изменениями из [29]. Эффективность определения ТМВ как маркера подтверждена, однако основным барьером является необходимость применения дорогого метода NGS, причем на достаточно мощной платформе для данного вида анализа.

Основные положения

В стандартной практике у всех больных с диагностированной распространенной аденокарциномой должно быть выяснено следующее.

1. Молекулярно-генетический статус гена EGFR, как минимум статус кодона L858 и наличие или отсутствие делеций экзона 19, статус кодона T790 — в первую очередь у больных с прогрессированием опухоли на фоне терапии ингибиторами EGFR первого и второго поколений.
2. Статус гена ALK — имеются ли перестройки гена, что можно определить посредством иммуногистохимии, FISH, ПЦР или секвенирования.

3. Статус гена ROS1 в отношении транслокаций — в настоящее время стандартным методом является FISH с возможностью предварительного скрининга посредством иммуногистохимического исследования.
4. Статус кодона 600 в гене BRAF (наличие мутации V600).
5. Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками (иммуногистохимическим методом).

Проведение молекулярного тестирования в отношении других возможных мишеней для таргетной терапии, включая статус генов ERBB2 (Her2), PIK3CA, MET, RET, NTRK, а также мутаций гена KRAS и более обширные исследования современными методами возможны в случае клинического запроса, в том числе при необходимости отбора больных для клинических исследований таргетных препаратов.

Очень перспективным подходом в будущем является оценка опухолевой мутационной нагрузки (ТМВ).

Жидкостная биопсия для выявления мутаций в настоящее время может использоваться в зависимости от клинических запросов, степени доступности тканей опухоли и технических возможностей лаборатории как метод преодоления дефицита биопсийного материала и для мониторинга.

Литература

1. Tsao A. S., Scagliotti G. V., Bunn P. A. Jr et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. J Thorac Oncol 2016; 11:613–638. doi:10.1016/j.jtho.2016.03.012.
2. Kohno T., Nakaoku T., Tsuta K. et al. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2015; 4:156–164. doi:10.3978/j.
3. Bubendorf L., Buttner R., Al-Dayel F. et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. Virchows Arch 2016; 469:489–503.
4. Bennett C. W., Berchem G., Kim Y. J. et al. Cell-free DNA and next-generation sequencing in the service of personalized medi-

- cine for lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7:71013–71035. doi:10.18632/oncotarget.11717.
5. Torre L. A., Siegel R. L., Ward E. M. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25:16–27.
 6. Sun S., Schiller J. H., Gazdar A. F. Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:778–790.
 7. Campbell J. D., Alexandrov A., Kim J. et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2016; 48:607–616.
 8. Li S., Choi Y. L., Gong Z. et al. Comprehensive characterization of oncogenic drivers in asian lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2016; 11:2129–2140.
 9. Shaw A. T., Ou S. H., Bang Y. J. et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1963–1971.
 10. Siegele B. J., Shilo K., Chao B. H. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in small cell lung cancers: Two cases and a review of the literature. *Lung Cancer* 2016; 95:65–72.
 11. Janne P. A., Yang J. C., Kim D. W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1689–1699.
 12. Gainor J. F., Dardaei L., Yoda S. et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016; 6:1118–1133.
 13. Drilon A., Somwar R., Wagner J. P. et al. A novel crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22:2351–2358.
 14. Awad M. M., Katayama R., McTigue M. et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med* 2013; 368:2395–2401.
 15. Postow M. A., Callahan M. K., Wolchok J. D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33:1974–1982.
 16. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823–1833.
 17. Gainor J. F., Shaw A. T., Sequist L. V. et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Clin Cancer Res* 2016; 22:4585–4593.
 18. Gainor J. F., Varghese A. M., Ou S. H. et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19:4273–4281.
 19. Planchard D., Besse B., Groen H. J. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multi-centre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:984–993.
 20. Awad M. M., Oxnard G. R., Jackman D. M. et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol* 2016; 34:721–730.
 21. Paik P. K., Drilon A., Fan P. D. et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015; 5:842–849.
 22. Drilon A., Rekhtman N., Arcila M. et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1653–1660.
 23. Lee J. K., Lee J., Kim S. et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2017; 35:3065–3074.
 24. Bell E. H., Chakraborty A. R., Mo X. et al. SMARCA4/BRG1 is a novel prognostic biomarker predictive of cisplatin-based chemotherapy outcomes in resected non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22:2396–2404.
 25. Sacher A. G., Paweletz C., Dahlberg S. E. et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and KRAS mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2:1014–1022.
 26. Oxnard G. R., Paweletz C. P., Sholl L. M. Genomic analysis of plasma cell-free DNA in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3:740–741.
 27. Newman A. M., Lovejoy A. F., Klass D. M. et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol* 2016; 34:547–555.
 28. Hellmann M. D., Ciuleanu T. E., Pluzanski A. et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018; 378:2093–2104.
 29. Sharabi A., Kim S. S., Kato S. et al. Exceptional response to nivolumab and stereotactic body radiation therapy (SBRT) in neuroendocrine cervical carcinoma with high tumor mutational burden: management considerations from the center for personalized cancer therapy at UC San Diego Moores Cancer Center. *Oncologist* 2017; 22:631–637.

Б. Е. Полоцкий, А. К. Аллавердиев

Радикальное хирургическое лечение

Боковая торакотомия по пятому межреберью — оптимальный доступ в открытой хирургии рака легкого. Другие варианты доступа возможны при специальных показаниях.

Полная радикальная резекция первичной опухоли включает адекватное удаление легочной паренхимы с опухолью и систематической ипсилатеральной медиастиальной лимфодиссекцией, независимо от визуальных характеристик внутригрудных лимфатических узлов.

Адекватное удаление легочной паренхимы с опухолью определяется ее локализацией в легком (центральный или периферический рак) и размерами, калибром пораженного бронха, вовлечением в процесс долей легкого и соседних анатомических структур. Оно может быть достигнуто путем сублобарной резекции, лобэктоми, билобэктоми или пневмонэктомии.

Немелкоклеточный рак легкого I и II стадий

Радикальной резекцией может быть сублобарная резекция (нестандартная операция), лобэктомиа, билобэктомиа или пневмонэктомия.

Стандартная операция — резекция легкого (лобэктомиа или билобэктомиа). Этот же объем операции признан стандартом при опухоли менее 2 см и солидном строении (аденокарцинома) по данным КТ.

В рамках онкологического радикализма и для более точного хирургического стадирования необходимо выполнять систематическую медиастиальную лимфодиссекцию, что не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Уровень «хирургических» послеоперационных осложнений не превышает 5–6%. Из них типичны следующие: более или менее длительное формирование паренхиматозного свища, формирование остаточной полости, кровотечение.

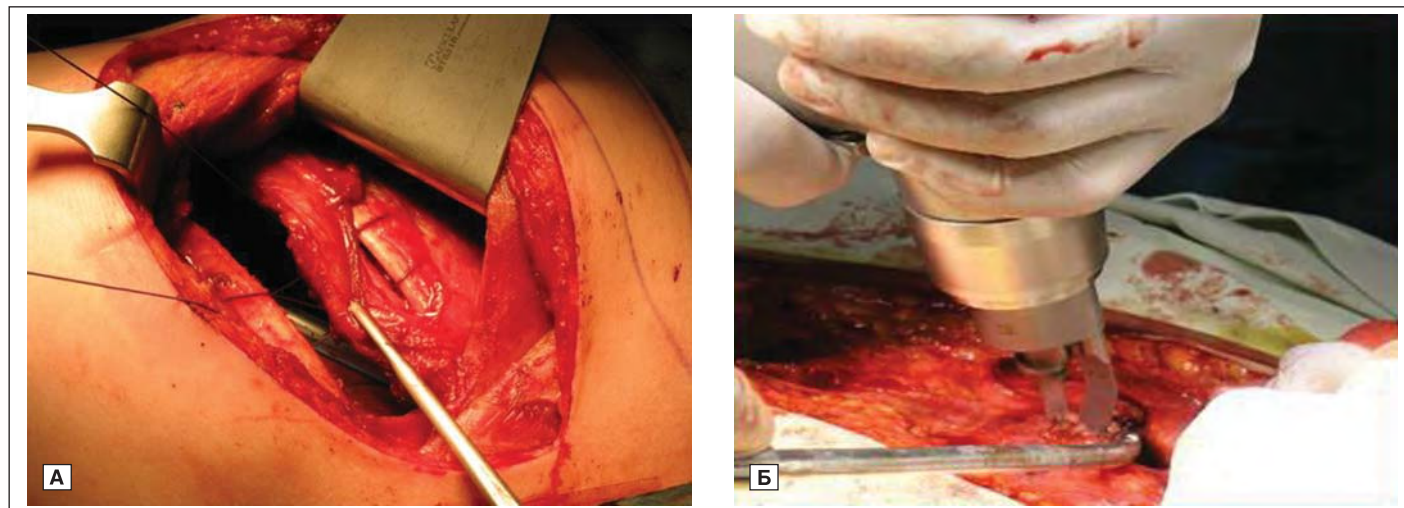


Рис. 6.1. Торакотомный (А) и стернальный (Б) доступы в хирургии рака легкого.

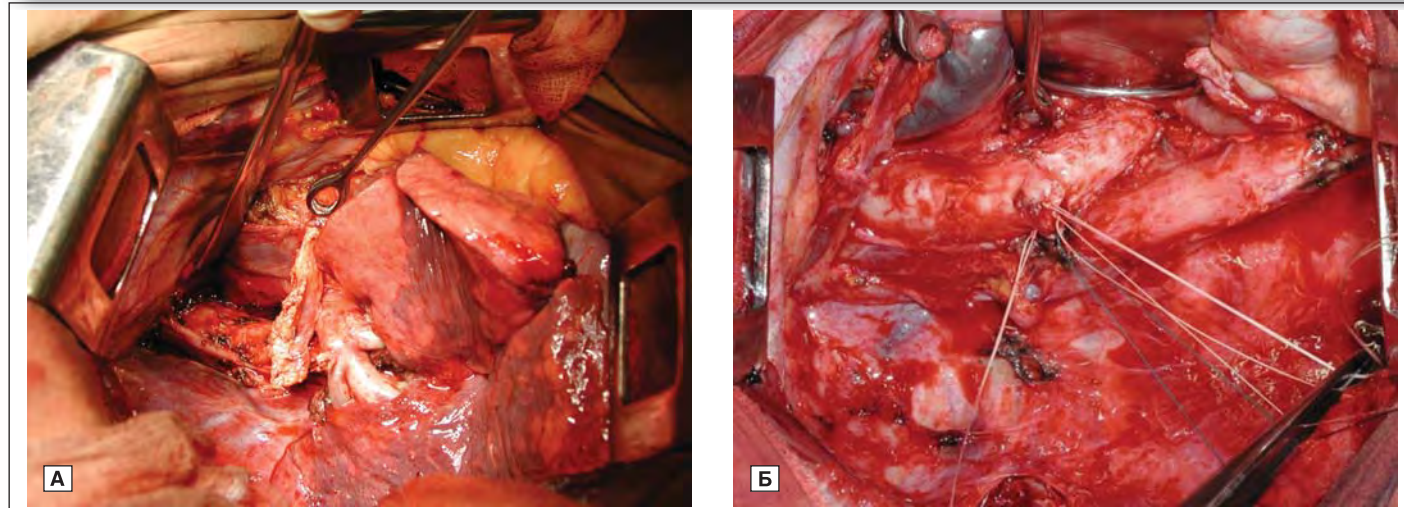


Рис. 6.2. Паратрахеальная (А) и бифуркационная (Б) лимфодиссекция.

Следует избегать выполнения пневмонэктомии (только по строгим показаниям — переход опухоли на главный бронх), возможно расширение показаний для бронхопластических операций.

Радикальные сублобарные резекции допустимы при определенных условиях (периферический рак не более 1,5 см, неувеличенные внутригрудные лимфоузлы, возраст, компенсированное функциональное состояние) с обязательным удалением лимфатических узлов корня сегмента и корня легкого и выборочной биопсией лимфатических узлов средостения.

Значение этой операции как основной при скрининговом выявлении опухоли < 1 см продолжает изучаться. Клиновидная (плоскостная) резекция паренхимы легкого с опухолью в качестве «радикальной» операции недопустима.

Торакоскопическая хирургия

Торакоскопическая хирургия получила развитие в последние 15 лет во всех областях хирургии. В лечении рака легкого применяется (чаще) видеoaссистированная торакоскопическая хирургия (VATX или англ. — VATS) с визуальным контролем через мини-торакотомии или торакоскопическая хирургия только через торакопорты (реже).

Резекция легкого (лобэктомия) доказала свою полную онкологическую адекватность в лечении периферического рака легкого I и II стадий без увеличенных лимфоузлов.

Обязательное условие операции — соблюдение разработанных принципов радикализма, а именно: достаточное удаление паренхимы легкого с опухолью и выполнение ипсилатеральной систематической медиастинальной лимфодиссекции в необходимом (отработанном) объеме.

Торакоскопическая лобэктомия сопровождается меньшим числом и тяжестью послеоперационных осложнений, меньшей интенсивностью болевого синдрома, ранней активизацией и реабилитацией больного.



Рис. 6.3. Торакоскопический доступ.

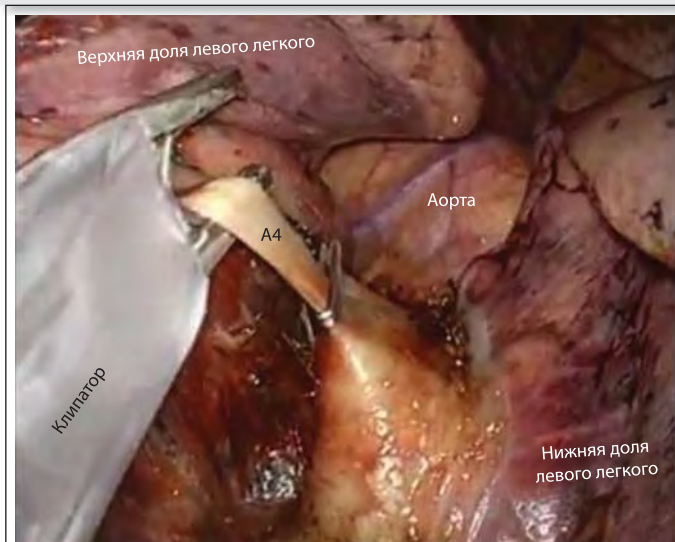


Рис. 6.4. Этап торакоскопической лобэктомии (обработка артерий).

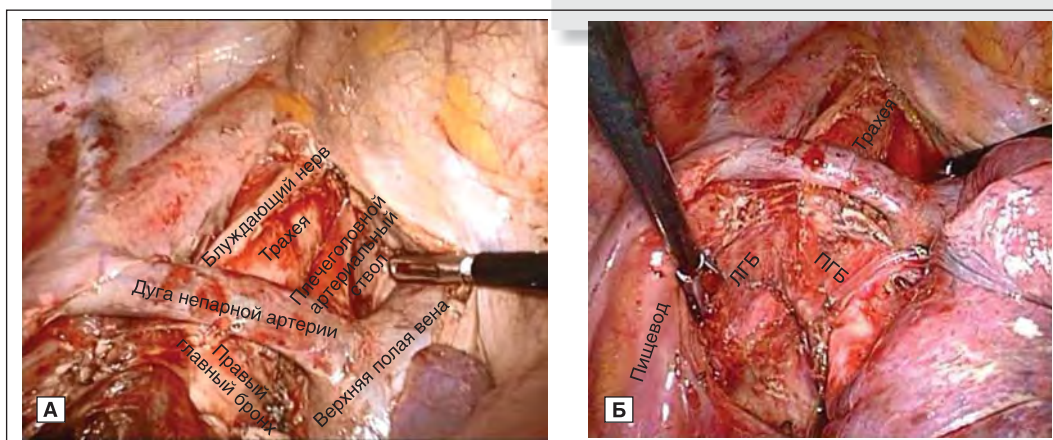


Рис. 6.5. Торакоскопическая паратрахеальная (А) и бифуркационная (Б) лимфодиссекция. ЛГБ — левый главный бронх, ПГБ — правый главный бронх.

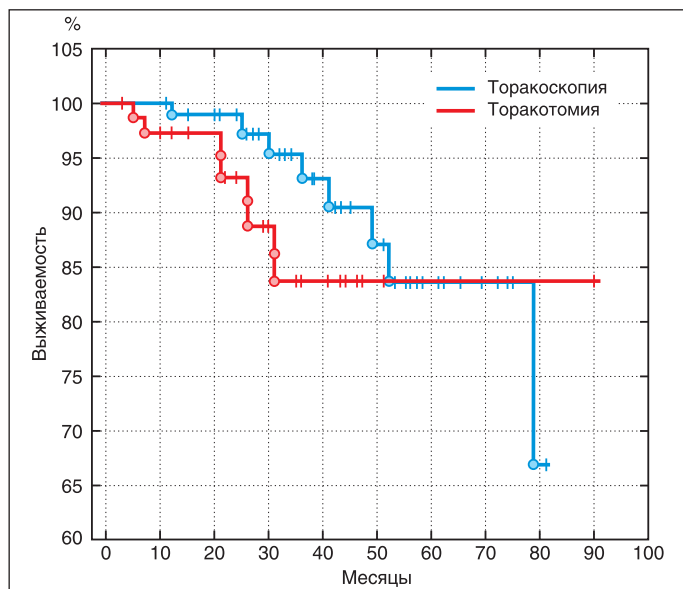


Рис. 6.6. Сравнительная выживаемость больных НМРЛ при патоморфологической IA стадии после торакоскопической и открытой лобэктомии.

Видеоассистированная торакоскопическая лобэктомия должна выполняться в специализированных центрах после тщательного предоперационного обследования, уточняющего местную распространенность опухоли и отсутствие отдаленного метастазирования.

По данным литературы и РОНЦ им. Н. Н. Блохина, пятилетняя выживаемость после VAT (VATS) лобэктомии при НМРЛ IA стадии составляет около 80%, что сопоставимо с открытой лобэктомией.

При IA стадии после торакоскопических лобэктомий трех- и пятилетняя выживаемость составили 95,6 и 83,8% соответственно. Аналогичные показатели после открытых лобэктомий — 83,6 и 83,6% соответственно. Полученные различия статистически не различались ($p < 0,05$).

При патоморфологической IB стадии трех- и пятилетняя выживаемость в группе торакоскопических операций составила 95,6 и 79,4% против 83,6 и 79,4% после открытых операций соответственно. Полученные различия достоверно не различаются ($p > 0,05$).

Немелкоклеточный рак легкого III стадии

НМРЛ III стадии (местнораспространенное заболевание) характеризуется гетерогенностью и подразделяется на подтипы по местному распространению первичных опухолей в зависимости от значения символов T и N (T3N1, T4N0—1) и N2-позитивный НМРЛ.

У больных с этой стадией болезни хирургический метод является только одним из компонентов комплексного лечения. Он всегда сочетается с химиотерапией или лучевым лечением либо их комбинацией. Преобладающей операцией остается пневмонэктомия, зачастую дополняемая резекцией соседних структур.

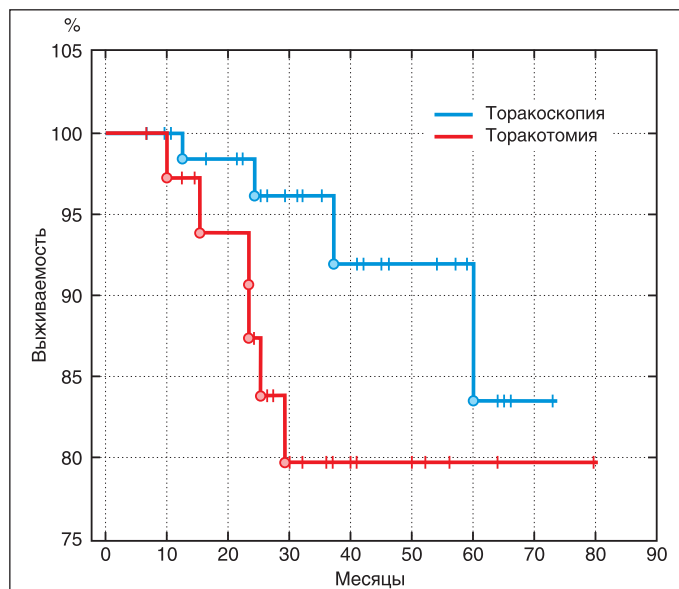


Рис. 6.7. Сравнительная выживаемость больных после торакоскопических и открытых лобэктомий при IB стадии

Систематическая ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция всегда необходима.

Гетерогенность больных IIIA и IIIB стадий — основная сложность для междисциплинарного подхода к лечению, в 2009 г. была внедрена новая классификация рака легкого, но остался неизменным символ N (табл. 6.1).

Табл. 6.1. Распределение III стадии по системе TNM

IIIA	IIIB
T1aN2M0	T1aN3M0
T1bN2M0	T1bN3M0
T2aN2M0	T2aN3M0
T1bN2M0	T2bN3M0
T3N1M0	T3N3M0
T3N2M0	T4N2M0
T4N0M0	T4N3M0
T4N1M0	

При местнораспространенном раке легкого (T3N1, T4N0—1) может быть достигнута радикальная резекция, чаще в виде пневмонэктомии с адекватной медиастинальной лимфодиссекцией, после индукционной терапии или без нее.

Больным с ограниченной вовлеченностью медиастинальных лимфатических узлов может быть выполнена радикальная резекция (чаще пневмонэктомия) после предоперационной терапии, направленной на уменьшение размеров или распространения опухолевого процесса, то есть циторедуктивная операция.

Выживаемость без прогрессирования у больных с поражением N2 после индукционной терапии и опера-

ций R0 значительно лучше, чем у больных, получавших только химиолучевую терапию.

Общая выживаемость после индукционной химиолучевой терапии с последующей лобэктомией лучше, чем при химиолучевой терапии, однако это не подтверждается при выполнении пневмонэктомии по причине повышенной смертности. И вместе с тем пневмонэктомия после индукционной химиолучевой терапии может заканчиваться благоприятными исходами в специализированных лечебных учреждениях.

Учитывая, что больные со стадией IIIA весьма неоднородны по клиническим проявлениям, прогнозу и требуют проведения разной терапии, некоторые авторы делят эту стадию на подгруппы, в частности среди больных со стадией IIIA (N2) выделяют четыре подгруппы (табл. 6.2).

Табл. 6.2. Распределение IIIA стадии по подгруппам в зависимости от состояния медиастинальных лимфатических узлов (Robinson L. A. и др., 2007)

IIIA-0	T3N1 или T4N0-1 (без N2) составляют 6% от всех случаев НМРЛ и 32% среди больных со стадией IIIA
IIIA-1	Ипсилатеральные метастазы N2 выявляют при торакотомии или морфологическом исследовании (pN2) — 14%
IIIA-2	Метастазы выявляют в одной зоне средостения интраоперационно
IIIA-3	Метастазы выявляют в одной или более зонах средостения при обследовании до операции (медиастиноскопия, КТ, биопсия, ПЭТ) — 10% от всех случаев НМРЛ и 67% среди больных со стадией IIIA
IIIA-4	Объемные или фиксированные N2

До выбора тактики лечения необходимо получить морфологическое подтверждение метастазов в медиастинальных лимфатических узлах посредством торакоскопии, медиастиноскопии или трансбронхиальных и

трансэзофагеальных пункций, ПЭТ («метаболическая биопсия»).

Необходим тщательный отбор больных с учетом их общего состояния и целенаправленного обследования (МРТ или КТ с контрастированием головного мозга, ПЭТ), чтобы исключить более поздние стадии рака легкого.

В настоящее время не представляется возможным дать четкие рекомендации по лечению пациентов с N2-позитивным НМРЛ на основании доказательной медицины.

Бронхо- и ангиопластические операции в хирургии рака легкого

Опыт РОНЦ — количество трахеобронхопластических операций в 1990—2015 гг. составило 96.

Частота осложнений после бронхопластических и ангиопластических операций составила 12%.

Место хирургического метода в паллиативном лечении НМРЛ IV стадии

Хирургический метод с учетом состояния больного можно использовать при развитии угрожающих жизни осложнений, которые препятствуют проведению системного лечения. К ним относятся кровотечение, распад легкого с нагноением, ателектаз легкого или его части и др.

В последние годы среди больных с метастатическим раком выделяют группу с олигометастатическим поражением, наряду с первичной опухолью легкого имеется солитарный метастатический очаг в другом органе.

Выделение данной группы оправдано тем, что, по данным публикаций, больным с IV стадией НМРЛ и солитарными метастазами в головной мозг, надпочечники или контралатеральное легкое можно значительно увеличить продолжительность жизни и получить

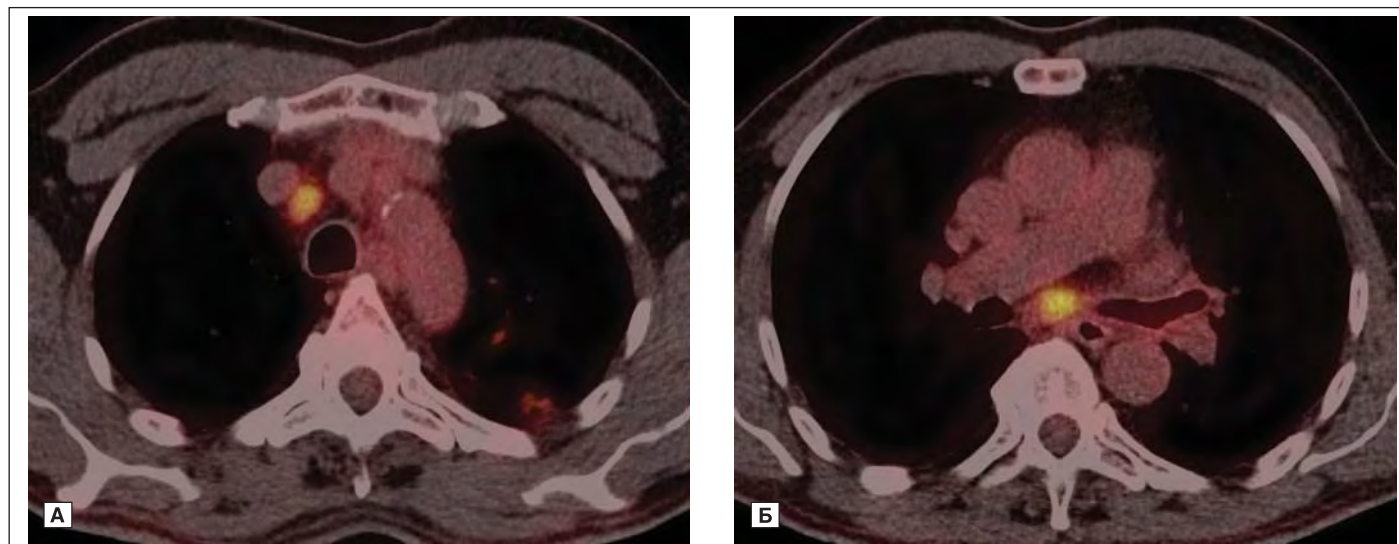


Рис. 6.8. ПЭТ/КТ в диагностике паратрахеальных (А) и бифуркационных (Б) метастазов рака легкого.

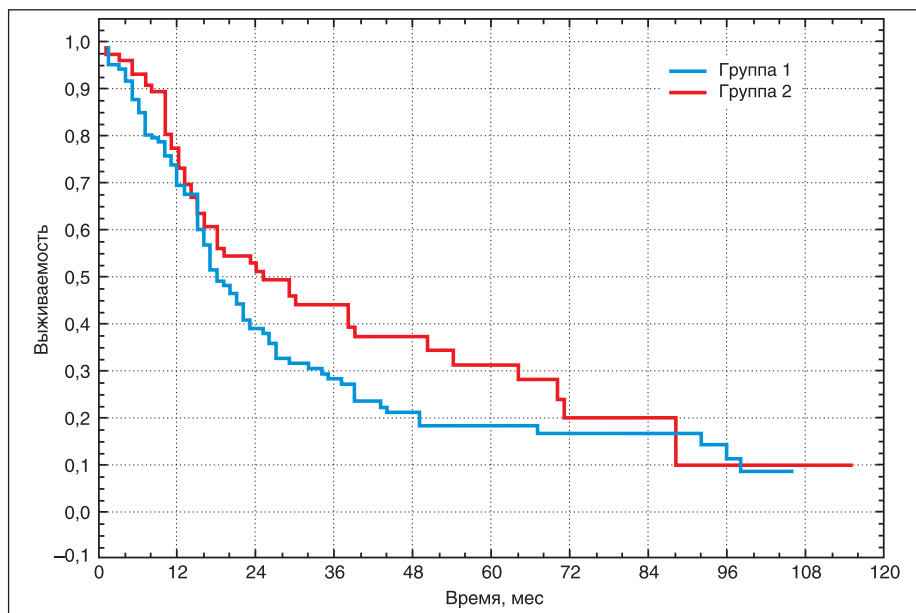


Рис. 6.9. Выживаемость больных НМРЛ со стадией IIIA в зависимости от объема хирургического вмешательства на путях лимфооттока ($p < 0,05$). В группе 1 ($n = 1176$) не удаляли сторожевые лимфоузлы, в группе 2 ($n = 87$) — удаляли.

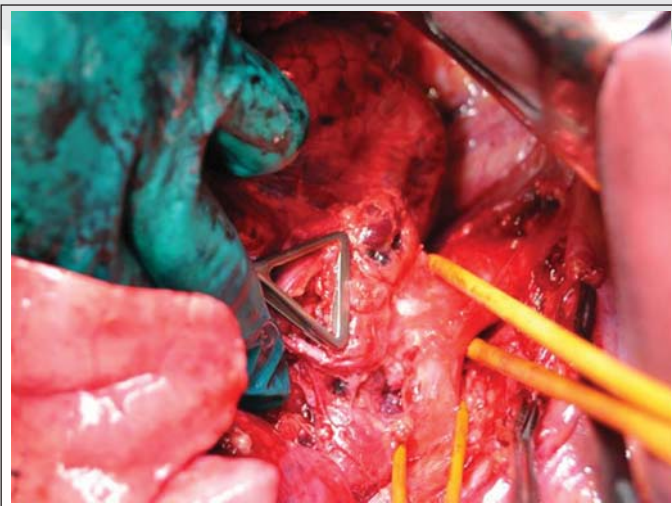


Рис. 6.10. Циркулярная резекция бифуркации трахеи. На держалке трахея и левый главный бронх.

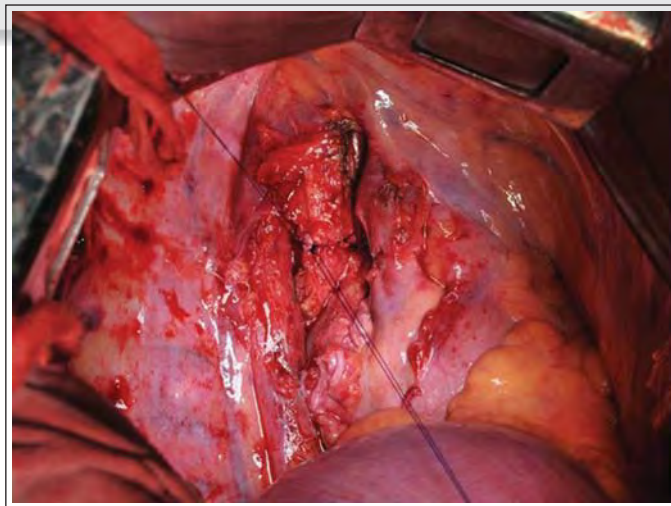


Рис. 6.12. Формирование соустья между трахеей и левым главным бронхом.

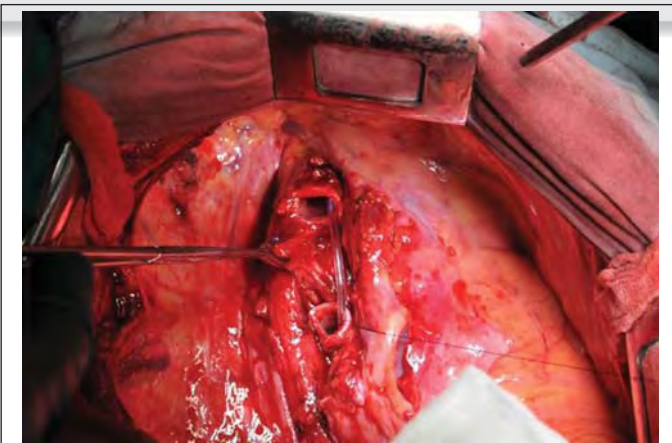


Рис. 6.11. Вид операционного поля после резекции бифуркации.

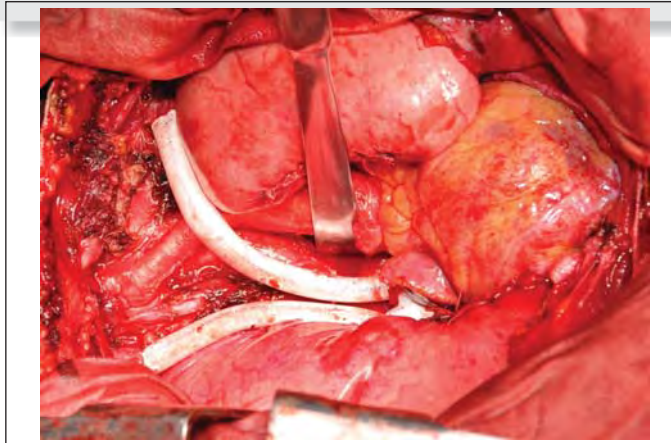


Рис. 6.13. Экстирпация верхней полой вены с протезированием плечеголовных вен.



Рис. 6.14. Больной Р. Данные изменения, сопровождающиеся вторичным воспалением, не позволяют продолжить системное лечение без санации очага инфекции.

результата, сравнимые с таковыми у радикально леченных больных.

Одиночные метастазы в надпочечники и головной мозг: если основной очаг резектабельный, отдельным больным можно выполнить адреналэктомию или ре-



Рис. 6.15. ПЭТ/КТ: солитарный метастаз в правом надпочечнике.

зекцию метастаза в головном мозге в комбинации с химиотерапией.

Злокачественный плевральный выпот — терминальное состояние, которое ухудшает качество жизни, требует многократных госпитализаций и вмешательств. Установка туннелированного плеврального катетера в качестве малоинвазивного амбулаторного метода лечения злокачественного плеврального выпота при НМРЛ предпочтительна при отказе от плевротомии.

Основные положения

1. НМРЛ I и II стадий: первичная резекция и систематическая диссекция медиастинальных лимфатических узлов.
2. Переднебоковая торакотомия — наиболее распространенный оперативный доступ.
3. Видеоассистированная лобэктомия может быть равноценна открытой лобэктомии согласно законам проведения онкологических операций.
4. Циркулярная резекция бронха (рукавная лобэктомия) с сохранением паренхимы считается безопасной альтернативой пневмонэктомии в случае центральных опухолей.
5. НМРЛ III стадии является гетерогенным заболеванием, требующим различных хирургических, комбинированных и комплексных методов лечения.
6. N2-позитивный НМРЛ: может быть эффективна радикальная резекция после ответа на индукционную терапию.
7. У больных с одиночными метастазами в надпочечники или головной мозг может быть эффективна резекция в рамках комбинированного протокола лечения.
8. Органосохраняющая (консервативная) резекция показана больным с инфицированными кавернозными опухолями или рецидивом после окончания химиолучевой терапии.

Литература

1. Аллахвердиев А. К., Давыдов М. М., Давыдов М. И. Торакоскопическая лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией — стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого T1—2N0M0. Вопросы онкологии 2015; 61(3):413—417.
2. Аллахвердиев А. К., Давыдов М. М., Давыдов М. И. Основные методологические аспекты выполнения торакоскопической лобэктомии при опухолевом поражении легких. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» 2015; 26: 12—27.
3. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Рак легкого. М.: Радикс, 1994. 216 с.
4. Петровский Б. В., Перельман М. И., Королева Н. С. Трахеобронхиальная хирургия. М.: Медицина, 1978. 294 с.
5. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР, 2000. 597 с.
6. Харченко В. П., Чхиквадзе В. Д., Вершинин А. И., Вахрамова М. П. Пневмонэктомия с резекцией бифуркации тра-

хеи при хирургическом и комбинированном лечении рака легкого. Грудная хирургия 1983; 2:37—41.

7. Grillo H. C. Recent developments in tracheal surgery. J Cardiovasc Surg 1998; 39(1):123—136.

8. Garzon JC, Ng CS, Sihoe AD, Manlulu AV, Wong RH, Lee WT, et al. Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function. Ann Thorac Surg 2006; 81:1996—2003.

9. Gonzalez-Rivas D., Fieira E., Delgado M. et al. Is uniportal thoracoscopic surgery a feasible approach for advanced stages of non-small cell lung cancer? J Thorac Dis 2014; 6(6): 641—648.

10. Gossot D., Zaimi R., Fournel L. et al. Totally thoracoscopic pulmonary anatomic segmentectomies: technical considerations. J Thorac Dis 2013; 5(3):200—206.

11. Higuchi M., Yaginuma H., Yonechi A. et al. Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer. J Cardiothorac Surg 2014; 9:88.

12. Robinson L.A., Ruckdeschel J.C., Wagner H. Jr, Stevens C.W. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl):243S-265S.

Ф. В. Моисеенко, М. А. Казанцева

Место химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого

Несмотря на существенные изменения в тактике лечения неоперабельного рака легкого за счет расширения арсенала таргетных препаратов и активной интеграции в терапию ингибиторов иммунных контрольных точек, большинство больных, независимо от гистологической формы опухоли и статуса молекулярно-генетических маркеров, получают те или иные варианты системной терапии цитотоксическими препаратами.

Общие принципы химиотерапии немелкоклеточного рака легкого

Применение системной химиотерапии позволило увеличить выживаемость больных распространенным НМРЛ по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией с 2–4 месяцев до 8–11 месяцев [6, 14, 16, 17–19].

Клинические исследования по оценке эффективности различных комбинаций цитостатических препаратов продемонстрировали явное преимущество схем, содержащих препараты на основе платины: медиана общей выживаемости составила 11,3 месяца в сравнении с 9,7 месяца в группах, получавших схемы терапии, содержащие и не содержащие препараты на основе платины соответственно ($p = 0,044$) [4]. На основании этого применение комбинаций препаратов на основе платины (цисплатина или карбоплатина) в первой линии терапии неоперабельного НМРЛ оставалось стандартным вариантом в течение нескольких десятилетий.

В исследовании Shiller et al., включившем более 1200 больных различными формами НМРЛ, не было найдено существенных различий в основных показателях выживаемости (общей выживаемости и времени до прогрессирования опухоли) и непосредственной эффективности между четырьмя актуальными на сегодня схемами терапии на основе препаратов платины (цисплатин + паклитаксел, цисплатин + гемцитабин, цисплатин + доцетаксел, карбоплатин + паклитаксел) [19] (табл. 7.1, рис. 7.1).

Таблица 7.1. Результаты исследования ECOG 1594

Режим химиотерапии	Количество больных	Частота ответов	Медиана выживаемости	p
Цисплатин/паклитаксел	305	21	7,8	Незначимо
Цисплатин/гемцитабин	288	22	8,1	
Цисплатин/доцетаксел	289	17	7,4	
Карбоплатин/паклитаксел	290	17	8,1	

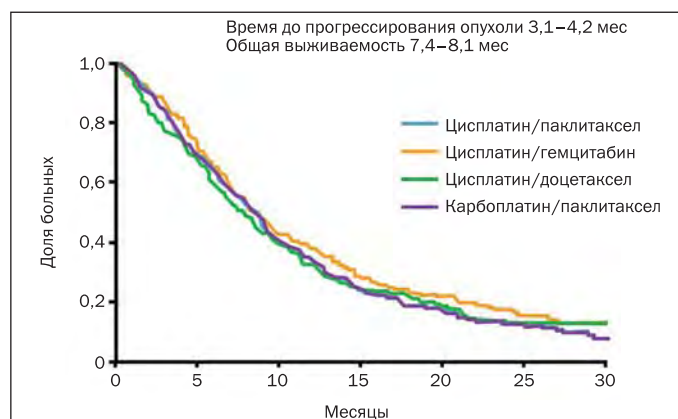


Рис. 7.1. Результаты исследования ECOG 1594.

Различия были найдены только в профилях токсичности: комбинация цисплатин + гемцитабин чаще сопровождалась развитием тромбоцитопении, комбинация цисплатин + доцетаксел — нейтропенией, в то время как комбинация карбоплатин + паклитаксел характеризовалась самой низкой частотой нежелательных явлений. Важно, что в оригинальных работах доза паклитаксела составляла ≥ 200 мг/м², так как снижение дозы до менее 195 мг/м² приводит к снижению общей эффективности схем терапии, включающих паклитаксел, однако сопровождается выраженной токсичностью [17].

Метаанализ 9 клинических исследований, включивший 2968 больных с распространенным НМРЛ, продемонстрировал некоторое преимущество цисплатина над карбоплатином в отношении частоты объективных ответов, выживаемости без прогрессирования, а также в отношении общей выживаемости: медиана общей выживаемости составила 9,1 месяца в сравнении с 8,4 месяца (ОР 1,07, 95% ДИ 0,99–1,15; $p = 0,1$) соответственно. При этом наибольшая выгода от цисплатинсодержащих режимов отмечалась для больных НМРЛ (ОР 1,12; 95% ДИ 1,01–1,23) и больных, получавших химиопрепараты третьего поколения (пеметрексед, гемцитабин) (ОР 1,11; 95% ДИ 1,01–1,21) [1]. Схожие результаты были получены и в другом метаанализе (de Castria et al.). В противоположность этим данным, метаанализ Hotta et al. и наблюдательное исследование Santana-Davila et al. ($n = 20172$) выявили более высокую частоту объективных эффектов в группе больных, получавших схемы терапии, содержащие цисплатин, но не выявили существенных различий в выживаемости [10, 15]. Таким образом, преимущества в эффективности комбинаций с цисплатином по сравнению с комбинациями с карбоплатином однозначно не показаны, однако комбинации с цисплатином существенно токсичнее.

Наличие корреляции между гистологической формой НМРЛ и противоопухолевой активностью терапии впервые было показано в исследовании CONSORT [18]. Подгрупповой анализ выявил статистически значимое преимущество комбинации, включающей пеметрексед, у больных аденокарциномой легкого (ОВ: 12,6 и 10,9 месяца соответственно), а комбинации, включающей гемцитабин, у больных плоскоклеточным раком легкого (10,8 и 9,4 месяца соответственно) (рис. 7.2). Эти данные послужили весомым основанием для последующей индивидуализации лечения на основании морфологической природы опухоли.

женной поддерживающей терапии один из препаратов первой линии продолжают вводить и далее, до прогрессирования или непереносимой токсичности. При поддерживающей «терапии переключения» терапию препаратами второй линии начинают сразу же после окончания 4–6 циклов первой линии терапии. В качестве «продолженной» поддерживающей терапии только пеметрексед (500 мг/м² один раз в три недели) приводил к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения: выживаемость без прогрессирования возрастала с 2,8 до 4,1 месяца ($p < 0,0001$), а общая выживаемость — с 11 до 13,9 месяца ($p = 0,0191$) (табл. 7.2) [13].

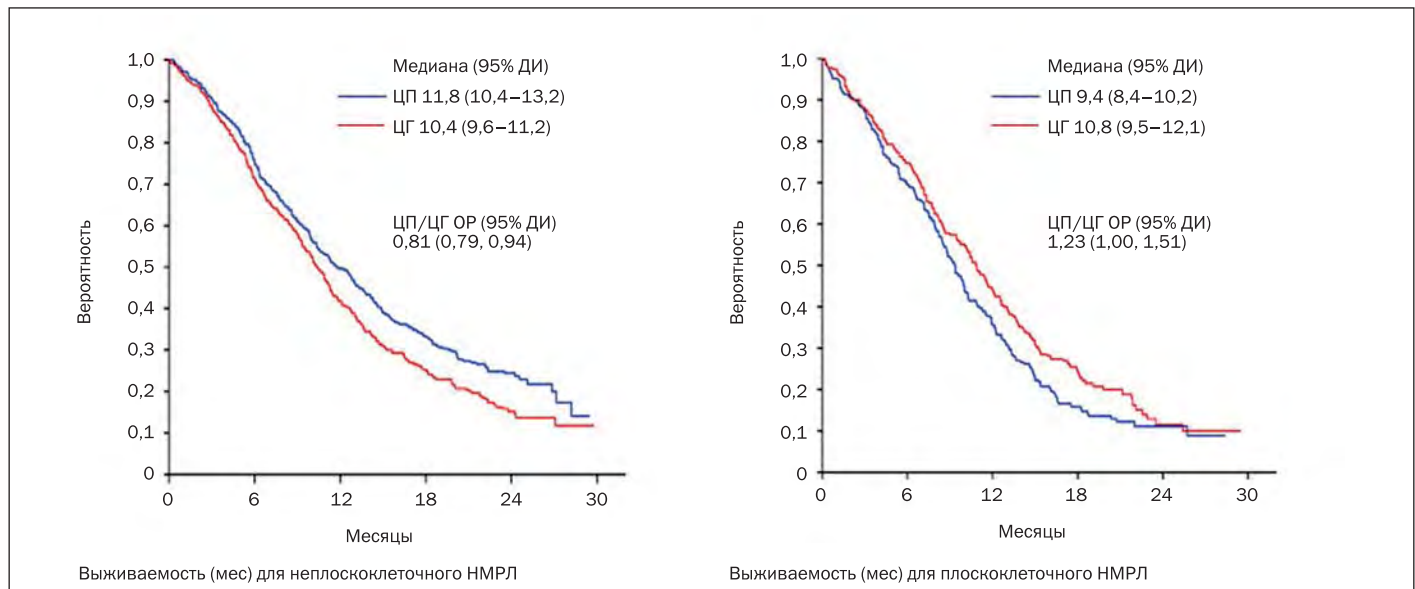


Рис. 7.2. Стратификация больных на основании гистологической формы опухоли. ДИ — доверительный интервал; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОР — отношение рисков; ЦГ — цисплатин + гемцитабин; ЦП — цисплатин + пеметрексед.

Длительность терапии больных НМРЛ режимами на основе препаратов платины составляет 4 цикла при стабилизации заболевания в качестве максимального эффекта и 6 циклов при частичном регрессе опухоли. Преимущества продолжения лечения препаратами на основе платины до прогрессирования заболевания по сравнению с 4 циклами терапии не показаны. Так, выживаемость в группе больных, получивших 4 курса карбоплатин + паклитаксел, составила 6,6 месяца, в сравнении с 8,5 месяца в группе, получавшей терапию до прогрессирования ($p = 0,63$) [20].

В связи с токсичностью первой линии терапии, резким ухудшением состояния при втором прогрессировании, а также в связи со смертью вторую линию терапии получают лишь 50–60% больных [13, 15, 17]. Это наблюдение послужило основанием для многочисленных попыток продолжить терапию первой линии до прогрессирования — такой подход называют поддерживающей терапией. Чаще всего поддерживающая терапия при НМРЛ разделяется на «продолженную» (continuation) и «терапию переключения» (switch). При продол-

Таблица 7.2. Варианты поддерживающей терапии при НМРЛ, сравнение с плацебо

Схема	Количество больных	ВБП в ср. с плацебо (мес)	<i>P</i>	ОВ в ср. с плацебо (мес)	<i>p</i>
Гемцитабин 1000 мг/м ² дни 1, 8, каждые 3 недели [27]	255	3,9 и 3,8	0,56	9,3 и 8,0	0,84
Гемцитабин 1250 мг/м ² дни 1, 8, каждые 3 недели [3]	464	3,8 и 1,9	0,001	12,1 и 10,8	0,3867
Доцетаксел 60 мг/м ² , каждые 3 недели [25]	184	5,4 и 2,8	0,002		
Паклитаксел 100–150 мг/м ² , 1 раз в неделю [2]	130	9,5 и 7,25		18,75 и 15	
Пеметрексед 500 мг/м ² , каждые 3 недели [13]	539	4,1 и 2,8	0,0001	13,9 и 11	0,0195

ВБП — выживаемость без прогрессирования; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОВ — общая выживаемость.

При поддерживающей «терапии переключения» после 4 циклов первой линии терапии (цисплатин, или карбоплатин + гемцитабин, или паклитаксел, или доцетаксел) ВВП, а также ОВ были выше в группе поддерживающей терапии: 4,3 месяца по сравнению с 2,6 месяца ($p < 0,0001$) и 13,4 месяца по сравнению с 10,6 месяца ($p = 0,012$) соответственно. Однако анализ эффективности терапии в зависимости от гистологического подтипа НМРЛ выявил преимущество при назначении пеметрекседа только в группе больных аденокарциномой легкого: ВВП для аденокарциномы легкого 4,4 месяца по сравнению с 1,8 месяца на фоне симптоматической терапии, $p < 0,0001$; для плоскоклеточного рака легкого 2,8 и 2,6 месяца соответственно ($p = 0,039$) [6].

До настоящего момента нет достоверных маркеров чувствительности к цитостатическим препаратам. В отдельных работах показана роль ERCC1 в определении чувствительности к препаратам платины, RRM1 — к гемцитабину, β -тубулина III класса — к таксанам, тимидилатсинтазы — к пеметрекседу. Интересным и пока неподтвержденным наблюдением является крайне высокая эффективность пеметрекседа у больных с транслокацией ALK, как с точки зрения объективного уменьшения размеров опухоли, так и с точки зрения времени до прогрессирования и общей выживаемости. Так, по результатам одной работы, общая выживаемость больных с транслокацией ALK, получавших кризотиниб, а во второй или третьей линии терапии — пеметрексед, достигала 50,8 месяца [12]. Неоднозначность результатов проведенных к настоящему времени клинических исследований делает актуальным дальнейшее изучение прогностического значения основных известных факторов устойчивости НМРЛ к химиотерапии.

У 30% больных прогрессирование заболевания выявляют на фоне первичного лечения, а у подавляющего большинства с эффектом терапии первой линии — в течение первого года. Долгое время стандартным подходом при прогрессировании на фоне химиотерапии препаратами платины было симптоматическое лечение. Преимущество доцетаксела, 100 мг/м² каждые 3 недели, над симптоматической терапией как в отношении времени до прогрессирования (10,6 и 6,7 недели соответственно, $p < 0,001$), так и в отношении общей выживаемости (7,0 и 4,6 месяца соответственно, $p = 0,047$), впервые было продемонстрировано в исследовании Shepherd et al., включавшем 204 больных с ПИВ или IV стадией НМРЛ в относительно удовлетворительном состоянии (функциональный статус по шкале ECOG 0–2) [19]. Из-за неприемлемо высокой токсичности в ходе исследования в экспериментальную группу были внесены изменения — доза доцетаксела была снижена до 75 мг/м². Схожие результаты были получены в другом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании, где сравнивали

2 схемы введения доцетаксела: 100 мг/м² и 75 мг/м² каждые 3 недели, с ифосфамидом или винорельбином. В ОВ различий не было, но было показано увеличение выживаемости через 1 год в группе доцетаксела в дозе 75 мг/м². Эти два исследования легли в основу рекомендации по применению доцетаксела в качестве второй линии медикаментозной терапии НМРЛ [7].

При сравнении противоопухолевой активности пеметрекседа, 500 мг/м², и доцетаксела, 75 мг/м², было выявлено сходное влияние на общую выживаемость и время до прогрессирования опухоли. При этом в группе доцетаксела значительно выше, чем в группе пеметрекседа, была частота гематологической токсичности 3–4 степени (40,2 и 5,3% соответственно, $p < 0,001$) и фебрильной нейтропении (13,4 и 1,9%, $p < 0,001$). Результаты этого исследования позволили рекомендовать пеметрексед, 500 мг/м², один раз в 3 недели как альтернативный доцетакселу стандарт терапии второй линии при НМРЛ [8].

При распространенном НМРЛ с доказанным прогрессированием после одной или двух линий химиотерапии возможно назначение эрлотиниба, независимо от мутационного статуса EGFR. В основу этой рекомендации легли результаты исследования BR.21, где было показано возрастание времени до прогрессирования (2,2 и 1,8 месяца соответственно, $p < 0,001$) и общей выживаемости (6,7 и 4,7 месяца, $p < 0,001$) в группе эрлотиниба по сравнению с группой плацебо у больных с доказанным прогрессированием после одной или двух линий химиотерапии [19].

Место химиотерапии в настоящее время в лечении больных без активирующих мутаций

Не подвергая сомнению крайне значимую роль иммунотерапии в лечении НМРЛ, важно отметить, что на сегодня определенная роль цитостатической терапии сохраняется и, по-видимому, будет сохраняться еще несколько лет. Так, в большинстве современных исследований, включая еще неоконченные рандомизированные исследования фазы 3, в качестве контрольной группы используется стандартная терапия цисплатином или карбоплатином в комбинации с таксанами, винкоалкалоидами или антифолатами.

В то время как для опухолей с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) преимущество монотерапии анти-PD-1 препаратами практически не вызывает сомнений, результаты иммунотерапии у больных с более низкой экспрессией PD-L1 менее очевидны. Так, иммунотерапия в качестве второй линии терапии, несмотря на положительные результаты четырех исследований фазы 3 в сравнении с доцетакселом, все же эффективна у ограниченной группы больных, около 20% [5, 9, 14, 21]. При этом, например, в подгрупповом анализе исследования CheckMate-057 у больных с экс-

прессией PD-L1 в опухоли менее 10% выигрыш в общей выживаемости отсутствовал (рис. 7.3).

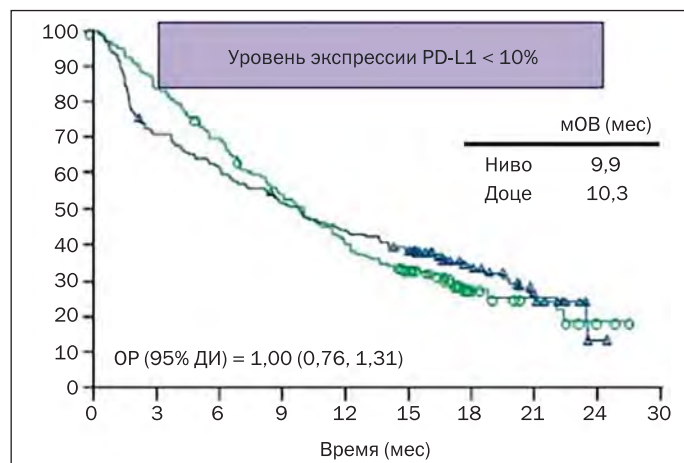


Рис. 7.3. Отсутствие преимуществ в общей выживаемости при монотерапии ниволумабом у больных с невысокой экспрессией PD-L1 или ее отсутствием. ДИ — доверительный интервал; Доце — доцетаксел; мОВ — медиана общей выживаемости; Ниво — ниволумаб; ОР — отношение рисков.

Из этого можно сделать вывод, что положительные результаты исследования обусловлены по большей части преимуществом исследуемой терапии в группе с более высокой экспрессией PD-L1. Кроме того, по результатам подгруппового анализа в исследовании SNECKMATE 227 в группе больных с отсутствием экспрессии PD-L1 и невысоким уровнем мутационной нагрузки преимуществ при комбинированном использовании ниволумаба и ипилиумаба, а также при дополнении цитостатической терапии ниволумабом выявлено не было. Кроме того, очевидно, что для части больных, которые в качестве первой линии терапии получали монотерапию анти-PD-1 препаратами и которым нецелесообразно или невозможно повторное назначение иммунотерапевтических препаратов при прогрессировании, будет показана комбинированная терапия на основе препаратов платины в соответствии со стандартами, описанными выше.

Место цитостатической терапии у больных с активирующими мутациями

Преимущества таргетной терапии низкомолекулярными ингибиторами над химиотерапией в первой линии терапии у больных с активирующими мутациями были показаны в большом числе рандомизированных исследований для генов EGFR, ALK и ROS1. При этом ингибиторы тирозинкиназ увеличивали время до прогрессирования опухоли и частоту объективных ответов, а также качество и продолжительность жизни.

Значение терапии цитостатическими препаратами для этой группы больных сохраняется при прогрессировании заболевания на фоне таргетной терапии. Так, для опухолей, несущих мутации генов EGFR, ALK и ROS1, в случае, если варианты таргетной терапии исчерпаны, стандартным подходом по сей день является комбинированная химиотерапия препаратами платины. Возможное снижение эффективности химиотерапии после таргетной терапии на сегодня не подтверждено, но и не опровергнуто. По данным исследования, проведенного в Китае, эффективность химиотерапии после таргетной терапии по сравнению с химиотерапией в качестве первой линии (34,1 и 13,2 соответственно), а также время до прогрессирования (3,9 и 6,9 месяца) были достоверно ниже [23]. Данное наблюдение говорит о принципиальных изменениях, происходящих в опухоли и, по-видимому, связанных с нарастанием генетической гетерогенности [11].

Основные положения

1. Проведение комбинированной двойной терапии на основе препаратов платины в качестве первой линии терапии при НМРЛ предпочтительно по сравнению с другими методами (таргетная терапия, иммунотерапия, химиоиммунотерапия) у больных с низкой экспрессией PD-L1 и невысокой мутационной нагрузкой в опухоли.
2. Цитостатическая терапия является стандартным методом терапии при НМРЛ с наличием активирующих мутаций после исчерпания возможных линий таргетной терапии, а также у больных с высоким ($\geq 50\%$) уровнем экспрессии PD-L1 после прогрессирования на фоне иммунотерапии первой линии при невозможности ее повторного назначения.
3. На сегодня нет достоверных маркеров, позволяющих предсказать эффективность цитостатических препаратов. Подбор режима терапии проводят на основании морфологической формы опухоли, а также предпочтительного профиля токсичности.
4. Цитостатическая терапия проводится до 4 циклов при достижении стабилизации заболевания как максимального эффекта и до 6 циклов при частичном или полном регрессе опухоли. После окончания комбинированной терапии возможна поддерживающая терапия.

Литература

1. Ardizoni A., Boni L., Tiseo M. et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:847–857.
2. Belani C. P., Ramalingam S., Perry M. C. et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated ad-

- vanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 468–473.
3. Belani C. P., Waterhouse D. M., Ghazal H. H. et al. Randomized trial of gemcitabine-carboplatin (G-Cb) therapy followed by gemcitabine (G) maintenance or best supportive care (BSC) in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2010; 28:240s. [Abstract #7506].
 4. Boni C., Tiseo M., Boni L. et al. Triplets versus doublets, with or without cisplatin, in the first-line treatment of stage IIIB-IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a multicenter randomized factorial trial (FAST). *Br J Cancer* 2012; 106:658–665.
 5. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627–1639.
 6. Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C. et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
 7. Fossella F. V., DeVore R., Kerr R. N. et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354–2362.
 8. Hanna N., Shepherd F. A., Fossella F. V. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589–1597.
 9. Herbst R. S., Baas P., Kim D. W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1540–1550.
 10. Hotta K., Matsuo K., Ueoka H. et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3852–3859.
 11. Jamal-Hanjani M., Wilson G. A., McGranahan N. et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:2109–2121.
 12. Lee S., Noh K., Lee J. et al. Thymidylate synthase and ERCC1 as predictive markers in patients with pulmonary adenocarcinoma treated with pemetrexed and cisplatin. *Lung Cancer* 2013; 81:102–108.
 13. Paz-Ares L., de Marinis F., Dediu M. et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:247–255.
 14. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389:255–265.
 15. Sandler A., Gray R., Perry M. C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542–2550.
 16. Santana-Davila R., Szabo A., Arce-Lara C. et al. Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data. *J Thorac Oncol* 2014; 9:702–709.
 17. Scagliotti G. V., Parikh P., von Pawel J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543–3551.
 18. Schiller J. H., Harrington D., Belani C. P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92–98.
 19. Shepherd F. A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095–2103.
 20. Von Plessen C., Bergman B., Andresen O. et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95:966–973.
 21. Vokes E. E., Ready N., Felip E. et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2018; 29:959–965.
 22. Zhang L., Lu S., Cheng Y. Different-dose docetaxel plus cisplatin as first-line chemotherapy and then maintenance therapy with singleagent docetaxel for advanced non-small cell lung cancer (TFINE study, C-TONG 0904). *J Clin Oncol* 2013; 31. [Abstract 8015].
 23. Zeng X., Peng L., Li J. et al. Cost-effectiveness of continuation maintenance pemetrexed after cisplatin and pemetrexed chemotherapy for advanced non squamous non-small-cell lung cancer: estimates from the perspective of the Chinese health care system. *ClinTher* 2013; 35:54–65.

М. Д. Тер-Ованесов, А. В. Левицкий

У больных с операбельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) пятилетняя выживаемость может достигать более 70% при стадии IA, но лишь до 20% при увеличении стадии до IIIA. Эти показатели остаются стабильными уже на протяжении 20 лет. Причем невозможность улучшить отдаленные результаты лечения, как правило, связана с фатальным прогрессированием заболевания в связи с появлением отдаленных метастазов либо местного рецидива, зачастую в сочетании с системным прогрессированием процесса. Таким образом, при использовании системной химиотерапии как в неоадьювантном, так и в адьювантном режимах длительное время велись поиски наиболее оптимальных схем и вариантов лечения. Ниже мы планируем провести критический анализ современного состояния неоадьювантной и адьювантной химиотерапии, а также химиолучевой терапии с целью оптимизации тактики комбинированного лечения больных.

Адьювантная химиотерапия при операбельном раке легкого

Исследования адьювантной химиотерапии после хирургического лечения ранних стадий рака легкого начались с конца 60-х гг. XX столетия. После тридцати лет исследований, несмотря на большое количество рандомизированных протоколов, не было найдено статистически значимого улучшения выживаемости в группе комбинированной терапии. Для более взвешенной оценки роли адьювантной терапии коллаборативная группа по изучению НМРЛ провела метаанализ [1], основанный на данных отдельных проспективных исследований. Было показано, что ранние исследования с применением алкилирующих агентов характеризовались пограничным улучшением выживаемости и снижением риска смерти. После внедрения в клиническую практику цисплатинсодержащих схем терапии по данным метаанализа наблюдалось дальнейшее улучшение отдаленных результатов, которое, правда, не достигло статистической значимости (ОР 0,87; $p = 0,08$). Однако именно это улучшение отдаленных результатов послужило толчком к проведению дальнейших исследований по применению адьювантной терапии. С конца 1990-х и в начале 2000-х гг. была проведена целая серия проспективных исследований, позволивших под другим углом взглянуть на проблему адьювантной терапии операбельных стадий НМРЛ.

В начале первого десятилетия XXI века были опубликованы результаты первого крупного проспективного рандомизированного исследования INT 01159, в которое включались больные со II и III стадиями заболевания, которым в послеоперационном периоде проводилась либо лучевая терапия (ЛТ) до СОД 46 Гр, либо

сочетание ЛТ с химиотерапией (цисплатин + этопозид) в конкурентном режиме. Всего в исследование было включено 488 участников. Авторы не получили различий в безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости: медиана выживаемости в группе химиолучевой терапии составила 38 месяцев по сравнению с 39 месяцами в группе ЛТ ($p = 0,56$).

В Великобритании было проведено крупное исследование, в котором сравнивали три разные схемы адьювантной терапии, включающие препараты платины, с наблюдением после радикальной операции при НМРЛ I–III стадий [2]. Статистическая мощность данного исследования была низкой; улучшения выживаемости в группе комбинированного лечения найдено не было. Риск рецидива составлял 1,02.

В 2003 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования ALPI (Adjuvant Lung Project Italy) [3]. В него было включено 1209 больных с I, II, IIIA стадиями НМРЛ после радикальной операции. Пациенты были рандомизированы по 2 группам: наблюдение и адьювантная химиотерапия (митомоцин С, цисплатин, виндезин каждые 21 день, 3 курса с интервалом в 21 день). В исследовании позволялось проводить курс адьювантной ЛТ в обеих группах. Ни в одной группе не было продемонстрировано увеличения БРВ или ОВ (ОР 0,96, $p = 0,589$). Один из факторов, который исследователи рассматривали как отрицательно повлиявший на результаты — низкая степень соблюдения режима терапии в изучаемой группе: запланированное количество курсов химиотерапии смогли получить лишь 69% больных, при этом более чем половине из них требовалась коррекция дозы препаратов, а 9% не смогли получить ни одного курса запланированной терапии. Следует также отметить, что 43% больных получили послеоперационную ЛТ, что могло замаскировать возможное положительное действие системной терапии. Крайне интересны данные стратификационного анализа в подгруппах, согласно которому у больных со II стадией процесса, получавших адьювантную химиотерапию, отмечалось увеличение как БРВ, так и ОВ на 10% при сроках наблюдения до 5 лет, хотя и это различие не было статистически значимым.

Первым крупным проспективным рандомизированным исследованием, где было показано достоверное улучшение выживаемости, было исследование международной кооперированной группы по адьювантной терапии рака легкого (International Adjuvant Lung Cancer Trial Cooperative Group, IALT) [4]. В исследование было включено 1867 больных: 932 было рандомизировано в группу адьювантной химиотерапии (цисплатин + этопозид или винорельбин каждые 21 день, до четырех курсов), 935 — в группу наблюдения. В обеих

группах было допустимо проведение адъювантной ЛТ при поражении медиастинальных лимфоколлекторов. Пятилетняя ОВ оказалась статистически значимо выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,86; $p < 0,03$). БРВ также была статистически значимо выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,83, $p = 0,003$). Следует отметить, что при большей длительности наблюдения (до 8 лет) статистическая значимость различий между группами снижалась, хотя данные по БРВ сохраняли свою статистическую значимость. Нужно подчеркнуть также, что возрастание смертности в отдаленном периоде в группе комбинированного лечения было следствием неонкологической патологии преимущественно в группе химиотерапии, что вновь говорит об актуальности вопроса о возрастании роли отсроченной системной токсичности и связанного с ней скрытого вредного воздействия на организм адъювантной химиотерапии.

В 2005 г. Национальный онкологический институт Канады опубликовал результаты другого крупного исследования (GBR 10) [5]. В этом исследовании больных с IB и II стадиями НМРЛ после радикальной операции рандомизировали по 2 группам: наблюдения (240 больных) и адъювантной химиотерапии (цисплатин + винорельбин в течение 4 месяцев) (242 больных). Значимое возрастание ОВ было отмечено в группе комбинированной терапии, что соответствовало абсолютному увеличению отдаленной выживаемости на 15%. В подгрупповом анализе наиболее значимое улучшение отдаленных результатов было отмечено у больных со II стадией процесса. Особо следует отметить, что и при более длительном наблюдении на протяжении 9 лет сохранялось достоверное улучшение отдаленных результатов (возрастание пятилетней ОВ на 11%, 67% в сравнении с 56%, $p = 0,04$). Кроме того, при длительном наблюдении не было отмечено роста смертности в группе комбинированной терапии, в отличие от исследования IALT ($p = 0,62$). Наилучшие результаты отмечались у больных со II стадией НМРЛ: абсолютное возрастание пятилетней выживаемости составляло 15% (59% в сравнении с 44%, $p = 0,01$). Следует отдельно отметить прогностические различия в выживаемости больных со стадией IB в зависимости от размера опухоли: при диаметре более 4 см возрастание выживаемости составляло 20% (с 59 до 79%, $p = 0,013$).

Именно результаты последних двух исследований легли в основу современной доктрины адъювантной терапии, особенно у больных с опухолями II и IIIA стадий, а также уже при IB стадии при размере опухоли более 4 см.

Впоследствии эти данные нашли свое подтверждение еще в одном крупном проспективном рандомизированном исследовании, проведенном международной исследовательской ассоциацией с использованием адъювантной терапии винорельбином (ANITA TRIAL) [6]. В исследование было включено 840 больных с опухоля-

ми IB, II, IIIA стадий, которых рандомизировали по группам адъювантной терапии (цисплатин + винорельбин сроком до 16 недель) или наблюдения. Отношение рисков для групп адъювантной терапии было статистически значимо лучше по сравнению с группой наблюдения (ОР 0,80, $p = 0,017$). Отмечено достоверное возрастание пятилетней и семилетней ОВ на 4,6 и 8,4% соответственно. В группе больных со стадией IB улучшения выживаемости в группе комбинированного лечения не было (ОР 1,10). При дополнительном ретроспективном анализе эффективности адъювантной ЛТ у больных в группе комбинированной терапии были получены пограничные значения, причем в наибольшей степени выигрывали больные с лимфогенной распространенностью N2: пятилетняя выживаемость 47,4% по сравнению с 34% у тех, кто получал только химиотерапию ($p = 0,003$). Увеличение пятилетней выживаемости отмечено также в группе наблюдения у тех, кому после операции проводили ЛТ: 21,3 и 16,6%, соответственно. Правда, у больных со стадией N1 из группы комбинированной терапии при проведении адъювантной ЛТ отмечалось снижение ОВ по сравнению с контрольной группой: 40 и 56,3%, соответственно. В противоположность этой когорте, у больных со стадией N1 из группы наблюдения при проведении послеоперационной ЛТ пятилетняя ОВ возрастала с 31,4 до 42,6%. Авторы исследования отметили, что возможности адъювантной ЛТ необходимо исследовать дальше в условиях проспективных рандомизированных исследований.

Единственным проспективным рандомизированным исследованием адъювантной химиотерапии, проведенным в США, было исследование CALGB 9633, включавшее только больных с опухолями стадии IB [7, 8]. Первоначально в исследование планировалось включить 384 участника, однако в связи с плохим набором их количество было ограничено 344 больными. Предварительные данные, опубликованные в 2004 г., говорили о возрастании четырехлетней выживаемости в группе комбинированной терапии, однако при последующем анализе через 74 месяца достоверной разницы между группами найдено не было ($p = 0,12$). Следует отметить, что при проведении подгруппового анализа также было выявлено возрастание выживаемости в группе комбинированной терапии при размере удаленной опухоли более 4 см (ОР = 0,69, $p = 0,043$).

Для углубленной оценки эффективности адъювантной терапии при операбельном раке легкого был проведен крупный метаанализ — исследование LACE (Lang Adjuvant Cisplatin Evaluation) [9]. Были собраны данные о 4584 больных из 5 крупных рандомизированных исследований (BLT, ALPI, IALT, GBR10 и ANITA). Общий анализ продемонстрировал статистически значимое возрастание выживаемости у больных, получавших адъювантную терапию: абсолютное возрастание пятилетней выживаемости в группе комбиниро-

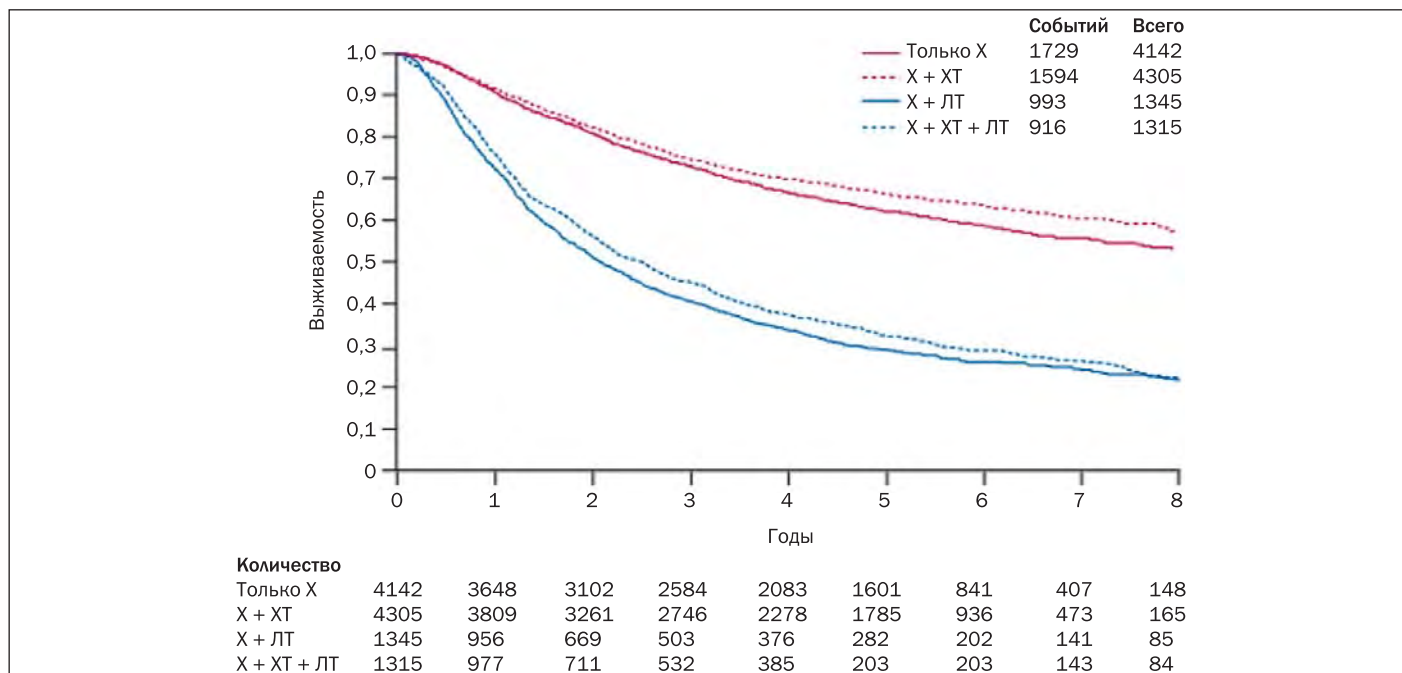


Рис. 8.1. Сравнение кривых выживаемости больных местнораспространенным операбельным раком легкого стадий I–IIIА при разных методах лечения. ЛТ — лучевая терапия; X — хирургическое вмешательство; ХТ — химиотерапия.

ванной терапии составило 5,4% (ОР = 0,89, $p = 0,005$). Единственной группой, где авторы не нашли такого возрастания, были больные со стадией опухоли IA. Наиболее выраженное увеличение выживаемости отмечалось у больных с высоким и умеренным функциональным индексом, а у больных с низким функциональным индексом адъювантная терапия, наоборот, снижала выживаемость. Другие прогностические факторы, такие как возраст, пол, гистологическая структура опухоли, радикальность хирургического вмешательства, адъювантная ЛТ, доза цисплатина, а также второй препарат для химиотерапии, не влияли ни на БРВ, ни на ОВ. Следует отметить, что в группе комбинированной терапии отмечалось возрастание неспецифической смертности на 1,4%, что можно связать с побочными эффектами адъювантной химиотерапии.

Большинству больных раком легкого от 40 до 80 лет в рамках метаанализа был проведен также анализ выживаемости по подгруппам в зависимости от возраста. У больных 70 лет и старше, составлявших 9% от всей группы, отмечалось возрастание ОВ при комбинированной адъювантной терапии, соответствующее более молодым группам больных. При этом выживаемость более пожилых больных возрастала, несмотря на снижение дозы цисплатина либо количества проведенных курсов. В отдаленной перспективе более пожилые больные в 22% случаев умирали от причин, не связанных с основным заболеванием, тогда как у больных возрасте 65–69 лет этот показатель составлял 19%, а у больных моложе 65 лет — лишь 12%.

Таблица 8.1. Протоколы адъювантной полихимиотерапии при местнораспространенном операбельном раке легкого

Исследование	Стадия	К-во участников	Схема химиотерапии	Медиана выживаемости, мес	Пятилетняя выживаемость, %	p
ALPI (2003)	I–IIIА	603	Наблюдение	48,0	НД	0,589
		606	MVP	55,2	НД	
IALT (2004)	I–III	935	Наблюдение	НД	40	0,10
		932	Ц/Э	НД	45	
JBR 10 (2005)	IV–II	240	Наблюдение	73,0	56	0,04
		242	Ц/В	94,0	67	
ANITA (2006)	IIВ–IIIА	433	Наблюдение	43,7	43	0,017
		407	Ц/В	65,7	51	
CALGB 9633 (2008)	IV	171	Наблюдение	78,0	43	0,12
		173	Ц/Э	95,0	47	

В — винорельбин; НД — не достигнуто; Ц — цисплатин; Э — этопозид; MVP — митомицин, виндезин, цисплатин.

В Японии в адъювантной терапии широко использовался комбинированный таблетированный фторпиримидин для приема внутрь — UFT (uracil/tegafur) [10]. В проспективном рандомизированном исследовании фазы 3, включавшем 999 больных с I стадией аденокарциномы, было показано статистически значимое воз-

растание пятилетней выживаемости при стадии процесса IV ($OR = 0,48$, $p = 0,005$). Таким образом, адьювантная химиотерапия с применением UFT стала стандартом комбинированной терапии при операбельном раке легкого в Японии.

Неoadьювантная полихимиотерапия при местнораспространенном раке легкого

Энтузиазм, связанный с внедрением неoadьювантной химиотерапии (НАХТ), возник в начале 1990-х гг. Тогда, по мнению онкологов, были выделены факторы, определявшие стратегические преимущества НАХТ по сравнению с адьювантной химиотерапией: лучшая переносимость химиотерапии, применение у больных с химиочувствительной опухолью на фоне сохраненной ее перфузии, раннее воздействие на системные микрометастазы, определение химиочувствительности опухоли как прогностического маркера эффективности терапии и, как следствие, увеличение резектабельности и частоты R0 резекций.

Вначале НАХТ проводили только у больных с III стадией НМРЛ. В 1994 г. были опубликованы результаты сразу двух небольших проспективных исследований фазы 3, которые, несмотря на небольшие группы сравнения и раннее прекращение исследований, продемонстрировали статистическую значимость проводимой предоперационной терапии, тем самым дав толчок ко многим дальнейшим исследованиям. Так, J. Roth et al. [11] рандомизировали 60 больных раком легкого стадии IIIA в группу хирургического лечения (32 больных) или комбинированной терапии (НАХТ + хирургическое лечение, 28 больных). Исследование было завершено после первого промежуточного анализа. У больных, которым проводили НАХТ, медиана выживаемости составляла 64 месяца по сравнению с 11 месяцами у больных из группы только хирургического лечения ($p < 0,008$). При проведении отсроченного анализа после 82 месяцев наблюдения в группе комбинированной терапии отмечалось достоверное увеличение медианы и общей пятилетней выживаемости (21 месяц и 36% соответственно); в группе хирургического лечения эти показатели составили соответственно 14 месяцев и 15%.

Аналогичное исследование было проведено в Испании и также включало лишь 60 больных с раком легкого стадии IIIa [12]. В одной группе больные получали 3 курса индукционной терапии (митомидин, ифосфамид и цисплатин) с последующим хирургическим лечением и адьювантной ЛТ на средостение, в другой — только хирургическое лечение с адьювантной ЛТ. Здесь также было получено достоверное возрастание выживаемости в группе комбинированной терапии: медиана выживаемости составила 8 месяцев (95% ДИ 7–10 месяцев) в контрольной группе и 26 месяцев (95% ДИ 16–34 месяца) в группе комбинированной терапии ($p <$

0,005). Через 5 лет в группе комбинированной терапии были живы 17% больных, тогда как в группе хирургического лечения никто не дожил до этого срока.

Выдающиеся результаты этих двух небольших рандомизированных исследований потребовали проведения крупных проверочных проспективных рандомизированных исследований фазы 3. Так, во французском исследовании [13] 355 больных с НМРЛ стадий IV–IIIA были рандомизированы по 2 группам: 2 курса предоперационной химиотерапии по схеме MIP (митомидин, ифосфамид, цисплатин) с последующим хирургическим лечением либо только хирургическое лечение. При наличии объективного клинического и морфологического ответа на индукционную терапию проводили еще 3 курса адьювантной терапии. Помимо этого больным со стадиями rT3 или rN2 в обеих группах проводилась адьювантная ЛТ.

Медиана выживаемости в группе комбинированной терапии составила 37 месяцев (ДИ 26,7–48,3 месяца) по сравнению с 26 месяцами (ДИ 19,8–33,6 месяца) в контрольной группе (различия между группами статистически недостоверны, $p = 0,15$). Через 4 года наблюдения в группе комбинированной терапии выживаемость составила 44% по сравнению с 35% в контрольной группе. Риск смерти в группе комбинированной терапии составил 0,78, что отражалось в статистически значимом увеличении БРВ: в контрольной группе 12,9 месяца, в группе комбинированной терапии 27,6 месяца. Риск смерти или прогрессирования опухоли в группе комбинированной терапии составлял 0,76 (статистически незначимое снижение риска смерти, $p = 0,3$). Достаточно неоднозначны результаты стратификационного анализа в группе комбинированной терапии: если у больных со статусом rN0-1 отмечались достоверные преимущества в выживаемости, то при статусе rN2 различий в выживаемости между группами не было. Следует отметить также, что статистически значимого роста частоты послеоперационных осложнений у тех, кто получал периоперационную химиотерапию, по сравнению с контрольной группой не наблюдалось: 6,7 и 4,5%, соответственно ($p = 0,38$).

В многоцентровом проспективном исследовании VLOT (Bimodality Lung Oncology Team) в США оценивали переносимость периоперационной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином (2 курса до хирургического лечения и 3 курса после него) при НМРЛ стадий IV–IIIA. В исследование было включено всего 94 больных. Объективный ответ на индукционную терапию наблюдался в 56% случаев; она хорошо переносилась, и отмечено лишь два случая послеоперационной смерти. Из участников исследования 96% прошли хирургический этап лечения, однако полный курс адьювантной терапии был выполнен только 45% больных. Пятилетняя выживаемость в общей группе составила 42%, что следует рассматривать как неплохой показатель с учетом характера заболевания и распространенности процесса.

С учетом накопленного опыта Юго-Западная онкологическая группа (SWOG) начала проспективное рандомизированное исследование S9900 [14], где сравнивали хирургическое лечение с комбинированным (3 курса индукционной терапии паклитакселом и карбоплатином + операция) у больных с НМРЛ стадий T2N0-1 и T3N0-1. Исследование было завершено досрочно после включения в него 354 участников в связи с медленным набором, а также ввиду стандартизации адъювантной химиотерапии после радикальной операции. В исследуемой группе 79% больных завершили планируемое предоперационное лечение, а у 41% отмечался объективный эффект. После 53 месяцев наблюдения было найдено статистически незначимое возрастание ОВ и БРВ в группе комбинированной терапии: медиана ОВ составила 75 месяцев по сравнению с 46 месяцами в группе хирургического лечения, а показатели пятилетней ОВ составили 50 и 43%, соответственно ($p = 0,19$). Медиана БРВ и показатель пятилетней БРВ в группе комбинированной терапии составили 33 месяца и 42% по сравнению с 21 месяцем и 32% в группе хирургического лечения (относительный риск с тенденцией к достоверности: 0,77, $p = 0,07$).

Скандинавские коллеги [15] провели аналогичное по дизайну исследование, которое также было закрыто преждевременно в связи с низкими темпами набора. Всего было включено 90 больных: 44 из них получали индукционную терапию паклитакселом и карбоплатином, 46 больным проводилось хирургическое лечение. Статистически недостоверное увеличение медианы и показателя пятилетней ОВ было отмечено в группе индукционной терапии: 34,4 месяца и 36% по сравнению с 22,5 месяца и 24%.

В крупном европейском исследовании LU22 больных с операбельным НМРЛ стадий I–III делили на 2 группы: 3 курса платиносодержащей химиотерапии с последующим хирургическим лечением или только хирургическое лечение [16]. С учетом стандартизации методик адъювантной химиотерапии у больных, радикально оперированных по поводу НМРЛ, данное исследование также было завершено досрочно (было набрано 519 участников из 600 планировавшихся). В группе комбинированной терапии 75% больных получили запланированные 3 курса химиотерапии, и у 49% был отмечен объективный эффект. ОВ между группами не различалась ($p = 0,86$). Расчетная медиана выживаемости, а также показатель пятилетней ОВ составляли в группе комбинированной терапии 54 месяца и 44% по сравнению с 55 месяцами и 45% в группе хирургического лечения. БРВ между группами также не различалась ($p = 0,74$).

Еще в одном интересном итальянском исследовании ChEST [17] оценивали 3 курса индукционной химиотерапии (гемцитабин и цисплатин) при НМРЛ стадий I–IIIА. Основной целью исследования была оценка трехлетней БРВ. В данном случае, как и в большин-

стве предшествующих исследований, протокол был завершен досрочно вследствие стандартизации применения адъювантной химиотерапии у радикально оперированных больных. В данное исследование были включены 270 больных: 129 в группу индукционной химиотерапии и 141 в группу только хирургического лечения. Индукционная терапия была завершена у 86% участников, объективный ответ отмечался у 35%. Было найдено статистически незначимое возрастание показателя трехлетней БРВ в группе комбинированной терапии: медиана БРВ составила 4 года по сравнению с 2,9 года в группе хирургического лечения. Показатели трехлетней ОВ составляли соответственно 67 и 60% (статистическая значимость различий была пограничной, $p = 0,053$). Следует отметить, что при стратификационном анализе в подгруппе больных с опухолями стадий IВ–IIIА БРВ и ОВ были статистически значимо выше в группе индукционной терапии: 55% по сравнению с 36% ($p = 0,002$) и 70% по сравнению с 47% ($p = 0,001$) соответственно.

Таблица 8.2. Проспективные рандомизированные исследования неоадъювантной химиотерапии при операбельном местнораспространенном НМРЛ стадий I–IIIА

Исследование	Стадия	К-во участников	Схема химиотерапии	Медиана выживаемости, мес	Пятилетняя выживаемость, %	p
Depierre (2002)	I–IIIА	186	–	26,0	35 (4 года)	0,15
		187	МIP	37,0	44 (4 года)	
SWOG 9900 (2007)	IВ–IIIА	167	–	46,0	43	0,190
		169	ПК	75,0	50	
LU 22 (2007)	I–III	261	–	55,0	45	0,86
		258	MVP	54,0	44	
ChEST (2008)	IВ–IIIА (T3N1)	141	–	4,8 года	60 (3 года)	0,005
		129	ГЦ	НД	67 (3 года)	
NATCH (2009)	IA (> 2 см) IВ, II, IIIА	210	–	48,8	44	0,12
		199	ПХТ до операции	55,2	47	
		210	ПХТ после операции	50,2	46	

ГЦ — гемцитабин, цисплатин; НД — не достигнуто; ПК — паклитаксел, карбоплатин; ПХТ — полиохиимиотерапия; МIP — митомицин, ифосфамид, цисплатин; MVP — митомицин, виндезин, цисплатин.

Единственное исследование фазы 3, где напрямую сравнивали индукционную химиотерапию, адъювантную терапию и хирургическое лечение у больных с НМРЛ стадий I, II и IIIА, было проведено в рамках протокола NATCH [18]. В исследование было включено 624 больных; период наблюдения составлял 51 месяц. Основным показателем в исследовании была пятилетняя БРВ. Предварительные результаты были

сравнимы во всех трех группах. Индукционная терапия приводила к небольшому возрастанию пятилетней БРВ: 38% по сравнению с 34% в группе хирургического лечения ($p = 0,176$) с медианой БРВ, составляющей 31,5 месяца по сравнению с 25,1 месяца. При адъювантной терапии пятилетняя БРВ и медиана БРВ составляли 36,6% ($p = 0,73$) и 26 месяцев соответственно.

Медиана ОВ и показатель пятилетней ОВ составляли 48,8 месяца и 44% в группе хирургического лечения; 50,3 месяца и 45,5% в группе адъювантной терапии; 55,2 месяца и 46,6% в группе индукционной терапии (разница между группами статистически незначима).

В 2015 г. планируется анализ отдаленных результатов наблюдения за период более 7 лет. Следует отметить, что режим терапии соблюдали больше больных в группе индукционной терапии — 97%, а в группе адъювантной терапии, как и в большинстве аналогичных протоколов, этот показатель составлял лишь 66%.

В 2008 г. был опубликован метаанализ, где сравнивали результаты индукционной и адъювантной терапии [19]. В него было включено 32 рандомизированных исследования, проходивших в период с 1992 по 2007 г.: в общей сложности более 10 000 больных. В 22 исследованиях проводилось сравнение эффективности адъювантной терапии и хирургического лечения, в 10 исследованиях изучали эффективность индукционной терапии, а в 3 исследованиях сравнивали периоперационную химиотерапию и только хирургическое лечение. Авторы не нашли статистически значимого влияния времени проведения химиотерапии (до или после хирургического вмешательства) на выживаемость. Показатели ОВ и БРВ после адъювантной и после индукционной химиотерапии были практически идентичны с относительным риском 0,99 и 0,96 соответственно.

Основные положения

На сегодняшний день, благодаря активным исследованиям комбинированной терапии местнораспространенного рака легкого, основанных на рациональных принципах доказательной медицины, получены впечатляющие результаты. В крупных проспективных рандомизированных исследованиях адъювантной химиотерапии показана ее высокая эффективность, начиная со стадии опухоли Ib при размере опухоли более 4 см: отмечается увеличение как ОВ, так и БРВ. Общее количество исследованных больных превысило 5000. Данные по неоадъювантной терапии, к сожалению, не показали столь очевидного преимущества, однако значение индукционной терапии при лечении распространенных форм опухоли, особенно с учетом ее более хорошей переносимости, требует дальнейшего исследования и, возможно, в ближайшем будущем также может стать стандартом терапии, если этот метод будет дополняться активным радикальным хирургическим лечением. При местнораспространенном раке легкого обязательно необходимо междисциплинарное обсуждение больных для выбора оптимального метода.

Значительную помощь в выборе метода лечения может оказать также изменение подходов к консервативной терапии рака легкого с выделением молекулярных подтипов опухоли и дополнительных исследований, включающих широкий спектр прогностических факторов, а также новые таргетные препараты. В настоящее время проводится целая серия таких исследований (RADIANT, ECOG 1505, MaGRIT, ITACA, TASTE, SCAT, CALGB30506). Возможно, на основании вновь полученных данных с выявлением новых прогностических факторов врачи смогут более адресно

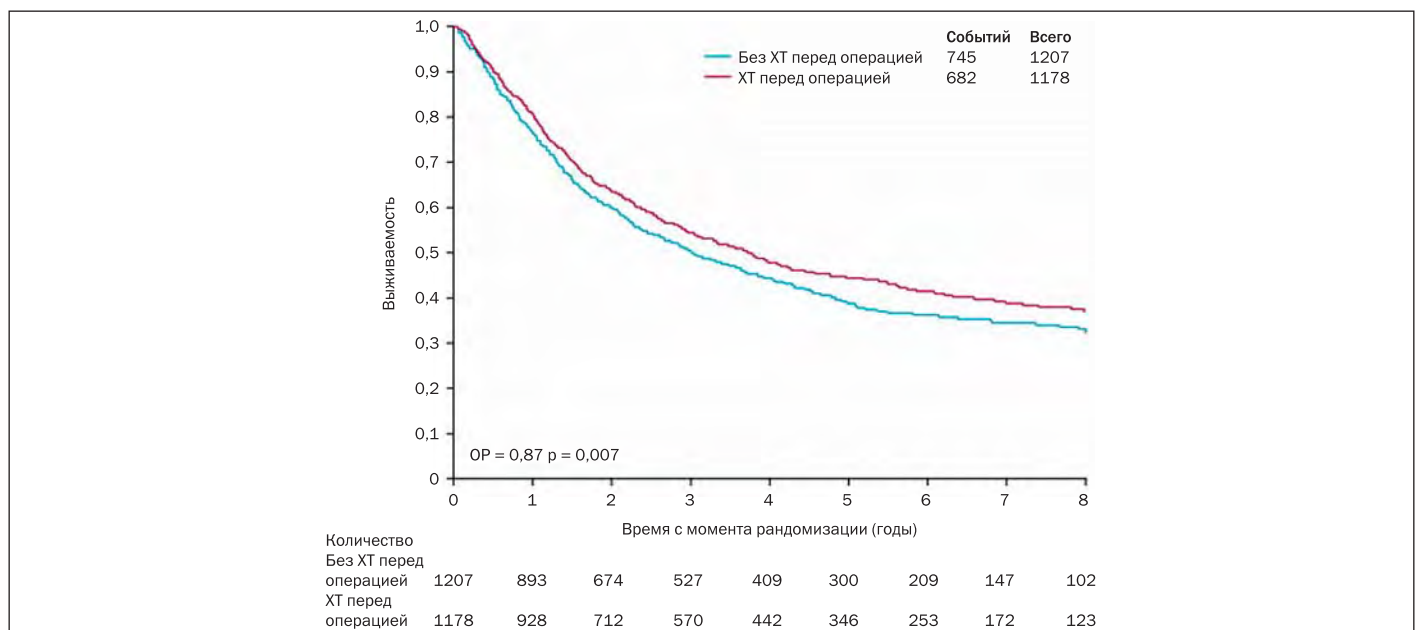


Рис. 8.2. Кривые выживаемости при НМРЛ в зависимости от проведения неоадъювантной химиотерапии. ХТ — химиотерапия.

проводить консервативную терапию для улучшения результатов лечения. Представленные в настоящем обзоре данные, основанные на современных подходах к комбинированной терапии рака легкого, с учетом новых прогностических факторов и исследуемых таргетных препаратов, позволят изменить прогноз при лечении и улучшить перспективы больных этим тяжелым заболеванием.

Литература

1. Stewart L. A. On behalf of the non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899–909.
2. Waller D., Stephens R. J., Gower N. H. et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:173–182.
3. Scagliotti G., Fossati R., Torri V. et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95:1453–1461.
4. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 4:351–359.
5. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589–2597.
6. 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 (Adjuvant Navelbine Trialists Association, ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719–727.
7. Strauss G. M., Herndon J. E., Maddaus M. A. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004; 22:621S.
8. Strauss G. M., Herndon J. E., Maddaus M. A. et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment group study groups. *J Clin Oncol* 2008; 31:5043–5051.
9. Pignon J. P., Tribodet H., Scagliotti G. V. et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative group. *J Clin Oncol* 2008; 26:5043–5051.
10. Hamada C., Tanaka F., Ohta M. et al. Meta-analysis of post-operative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 23:4999–5006.
11. Roth J. A., Fossella F., Komaki R. et al. A randomized trial comparing resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:673–680.
12. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:153–158.
13. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:247–253.
14. Pisters K. M., Vallieres E., Crowley J. J. et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1843–1849.
15. Sorensen J. B., Riska H., Ravn J. et al. Scandinavian phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC stages IB–IIIA/T3. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:7146.
16. Gilligan D., Nicolson M., Smith I. et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929–1937.
17. Scagliotti G. V., Pastorino U., Vansteenkiste J. F. 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.
18. Felip E., Rosell R., Maestre J. A. et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3138–3145.
19. Lim E., Harris G., Patel A. et al. Preoperative vs postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systemic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:408–412.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Д. Д. Сакаева, Е. В. Реутова

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), привело к революционным изменениям в терапевтических подходах. Появилось новое направление в противоопухолевом лечении — таргетная, или молекулярно-направленная терапия. Это ознаменовало переход от эмпирического выбора лечебной тактики к персонализированной медицине и открыло перспективы для отдельной когорты пациентов, в опухолях которых определяются активирующие мутации. На современном этапе выявлены 4 мишени — мутации генов EGFR, BRAF, транслокации генов ALK и ROS1, для которых существуют активные препараты, ингибиторы тирозинкиназ. Убедительное преимущество таргетной терапии над химиотерапией и иммунотерапией для таких больных определило необходимость молекулярно-генетического тестирования при неплоскоклеточном раке легкого. Сегодня это важный этап в диагностическом алгоритме.

EGFR

Одно из основных направлений таргетной терапии — блокирование рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с помощью ингибиторов тирозинкиназы EGFR, которые продемонстрировали преимущество перед химиотерапией в первой линии терапии распространенного EGFR-положительного НМРЛ. В настоящее время определение статуса мутаций в гене EGFR перед началом первой линии терапии является стандартным подходом в алгоритме диагностики и лечения больных распространенным НМРЛ. Согласно рекомендациям, молекулярно-генетическое тестирование необходимо проводить у больных с аденокарциномой, смешанными формами рака легкого, оно возможно также для молодых некурящих больных с плоскоклеточным раком легкого [1]. Для этого может быть использован гистологический материал (архивный операционный или биопсийный), цитологический материал (важное условие — наличие не менее 200 опухолевых клеток), а также свободноциркулирующая опухолевая ДНК плазмы крови (для успешного проведения тестирования необходимо 3–4 мл плазмы, отцентрифугированной и замороженной в течение часа после взятия крови у больного) [2].

Распространенность мутаций гена EGFR при аденокарциноме составляет около 10% в западной и до 50% в азиатской популяции больных [3]. В России, по данным эпидемиологического исследования EPICLIN, больные с мутациями гена EGFR составляют 10,1%, при этом наибольшая частота мутаций наблюдалась при аденокарциноме (табл. 9.1) [4].

Таблица 9.1. Частота активирующих мутаций гена EGFR по данным Российского наблюдательного исследования EPICLIN

Морфологический подтип рака легкого	Частота мутаций EGFR, %
Бронхоальвеолярная аденокарцинома	20,4
Аденокарцинома	19,2
Аденосквамозный рак	10,5
Крупноклеточный рак	8,3
Плоскоклеточный рак	4

Активирующие мутации гена EGFR находятся в четырех первых экзонах, кодирующих тирозинкиназный домен рецептора — экзоны 18–21. Эти мутации очень разнообразны и включают точечные мутации, делеции и вставки [3]. Наиболее распространенными мутациями являются делеции в экзоне 19 (45% случаев НМРЛ). Другая частая мутация — L858R в экзоне 21 (40–45% случаев НМРЛ), изменяющая конформацию активационной петли тирозинкиназного домена. Замены нуклеотидов в экзоне 18 (например, G719C или G719S) и вставки в экзоне 20 встречаются с одинаковой частотой 5%. В различных участках гена могут встречаться также редкие точечные мутации [3].

При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (экзоны 19 и 21) оптимальным является назначение таргетной (молекулярно-направленной) терапии, в качестве терапии первой линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (ИТК-EGFR). При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений проводится химиотерапия первой линии [1].

Если мутация EGFR выявлена после начала химиотерапии первой линии, химиотерапию целесообразно завершить (при эффективности — после 4 курсов) и перейти на ИТК-EGFR [1].

Таргетная терапия позволила добиться высоких результатов при лечении больных НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR.

В настоящее время применение ИТК-EGFR является стандартным в следующих клинических ситуациях:

1. В первой линии терапии EGFR+ распространенного НМРЛ.
2. В качестве поддерживающей терапии.
3. Совместно с местным лечением при олигопрогрессировании, а также в качестве продленной терапии ИТК при бессимптомном прогрессировании.
4. Во второй линии терапии, в том числе при плоскоклеточном раке легкого.

Первым рандомизированным клиническим исследованием, продемонстрировавшим преимущества ИТК в эффективности и безопасности по сравнению со стандартной химиотерапией в первой линии терапии

при наличии активирующей мутации EGFR, было исследование IPASS [5], в котором сравнивались гефитиниб и комбинация карбоплатин + паклитаксел. Сравнение ВБП в подгруппах (рис. 9.1) показало, что у больных с мутацией гена EGFR, получавших гефитиниб, она была выше, чем в группе химиотерапии (ОР 0,48; 95% ДИ 0,36–0,64, $p < 0,001$), и это различие было статистически значимым. У больных без мутации ВБП была выше в группе химиотерапии (ОР 2,85; 95% ДИ 2,05–3,98, $p < 0,001$).

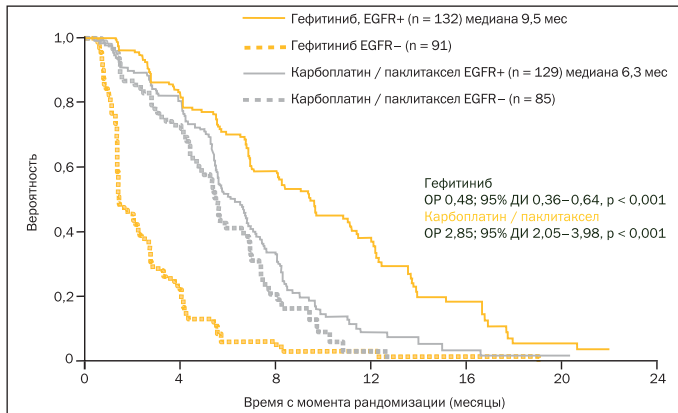


Рис. 9.1. Эффективность гефитиниба и сочетания карбоплатин + паклитаксел и при наличии активирующей мутации гена EGFR, и при ее отсутствии, исследование IPASS. EGFR+ — наличие мутации гена EGFR; EGFR- — отсутствие мутации гена EGFR.

Сейчас в России зарегистрированы ИТК первого (гефитиниб, эрлотиниб), второго (афатиниб) и третьего (осимертиниб) поколений. Препараты разных поколений отличаются друг от друга степенью обратимости связывания с мутантным рецептором EGFR и селективностью. Так, афатиниб ковалентно связывается со всеми гомодимерами и гетеродимерами, образованными EGFR, Her2, ErbB3 и ErbB4, тем самым ингибируя аутофосфорилирование тирозинкиназы и подавляя передачу сигналов ErbB [40]. Клеточные линии, экспрессирующие менее распространенные мутации EGFR (включая точечные мутации Gly719Xaa в экзоне 18 и точечную мутацию Leu861Gln в экзоне 21), также продемонстрировали чувствительность к афатинибу [41].

Различия в механизмах действия представлены в табл. 9.2 [6].

ИТК-EGFR первого и второго поколения в клинических исследованиях при непрямом сравнении продемонстрировали близкую эффективность (табл. 9.3) [7–12].

В исследованиях LUX-Lung 3 и 6 было продемонстрировано достоверное преимущество афатиниба в отношении ОБ в подгруппе больных с делецией в экзоне 19 гена EGFR (del19ex): 33,3 мес в сравнении с 21,1 мес в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,54, 95% ДИ

Таблица 9.2. Различия в механизмах действия различных ИТК

	Гефитиниб	Эрлотиниб	Афатиниб	Осимертиниб
Поколение	Первое	Первое	Второе	Третье
Обратимость взаимодействия с EGFR	Да	Да	Нет	Нет
Влияние на диккий тип EGFR	+++	+++	+++	+
Активность при редких мутациях EGFR	+	+	++	++
Эффективность при мутации T790M	–	–	–	+++
Воздействие на мишени помимо EGFR	–	–	HER2, ErbB3/4	–

Таблица 9.3. Сравнительная эффективность гефитиниба, эрлотиниба и афатиниба в первой линии терапии распространенного EGFR+ НМРЛ

Исследование	Препарат	К-во, ИТК/ХТ	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес
IPASS [5]	Гефитиниб / карбоплатин + паклитаксел	132/129	71,2/47,3, $p < 0,001$	9,5/6,3 ОР 0,48 (95% ДИ 0,36–0,64) $p < 0,001$
NEJ002 [7]	Гефитиниб / карбоплатин + паклитаксел	98/100	74,5/29, $p < 0,001$	10,8/5,4 ОР 0,36 (95% ДИ 0,25–0,51) $p < 0,001$
EURTAC [8]	Эрлотиниб / цисплатин + доцетаксел или гемцитабин	86/87	64,18, $p < 0,001$	9,7/5,2 ОР 0,37 (95% ДИ 0,25–0,54) $p < 0,001$
WJTOG 3405 [9]	Гефитиниб / цисплатин + доцетаксел	58/59	62,1/32,2, $p < 0,001$	9,2/6,3 ОР 0,49 (95% ДИ 0,34–0,71) $p < 0,001$
OPTIMAL [10]	Эрлотиниб / гемцитабин + карбоплатин	83/82	82/36, $p < 0,001$	13,1/4,6 ОР 0,16 (95% ДИ 0,10–0,26) $p < 0,001$
LUX-LUNG 3 [11]	Афатиниб / цисплатин + пеметрексед	230/115	56/23, $p = 0,001$	11,1/6,9 ОР 0,58 (95% ДИ, 0,43–0,78) $p = 0,001$
LUX-LUNG 6 [12]	Афатиниб / гемцитабин + цисплатин	242/122	66,9/23, $p < 0,001$	11/5,6 ОР 0,28 (95% ДИ 0,20–0,39) $p < 0,001$

0,36–0,79, $p = 0,015$) [13]. Хотя ни для гефитиниба, ни для эрлотиниба в исследованиях не было получено достоверных отличий в ОБ среди больных с del19ex, опубликованный в 2015 г. метаанализ, включивший в себя все упомянутые выше исследования, показал, что для всех проанализированных ИТК (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) характерна более высокая эффективность при наличии данного типа мутаций [14] (рис. 9.2).

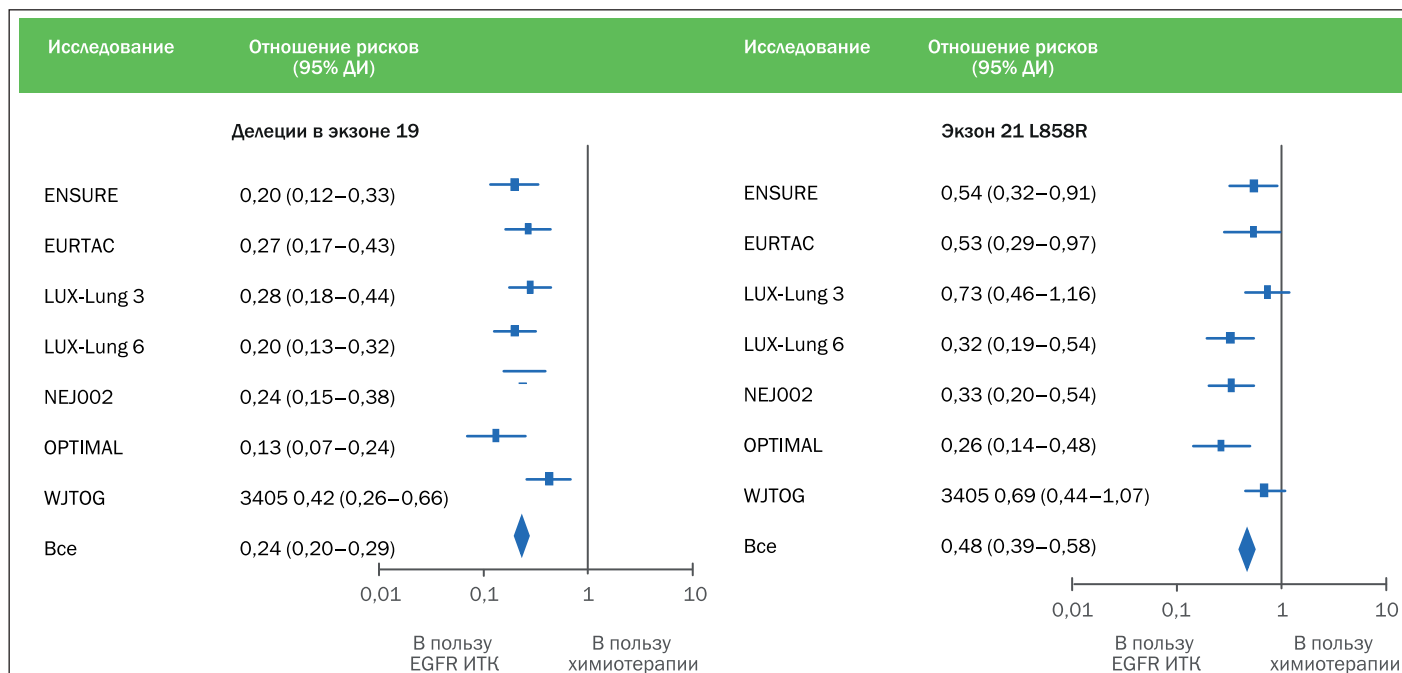


Рис. 9.2. Метаанализ 7 исследований по сравнению ИТК и ХТ в первой линии терапии при НМРЛ с мутациями гена EGFR: ВБП в зависимости от типа мутации.

Первым клиническим исследованием, где напрямую сравнивали ИТК-EGFR в первой линии терапии распространенного EGFR+ НМРЛ, стало исследование фазы 2b LUX-Lung 7, в котором сравнивали эффективность и безопасность афатиниба и гефитиниба [15]. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Афатиниб в первой линии терапии увеличивал ВБП и время до прекращения лечения (ВПЛ) в статистически значимо большей степени, чем гефитиниб, как в первичном [15], так и в обновленном [16] анализе этих первичных конечных точек исследования LUX-Lung 7. В отличие от этого медиана ОВ между группами терапии статистически значимо не различалась ни при первичном, ни при обновленном анализе [15, 16] (табл. 9.4), хотя исследование LUX-Lung 7 не обладало достаточной мощностью, чтобы продемонстрировать разницу между группами для этой конечной точки. Частота объективного ответа (ЧОО) на основании незави-

симой оценки была статистически значимо ($p < 0,01$) выше при терапии афатинибом, чем гефитинибом [15], в том числе в обновленном анализе (72,5% в сравнении с 56,0%) [16].

В заранее определенных подгруппах ОВ в основном статистически значимо не различалась между группами терапии, хотя была статистически значимо более длительной в группе афатиниба по сравнению с группой гефитиниба у больных < 65 лет ($p = 0,0228$ для взаимодействия с возрастом) [16]. Следует отметить, что у больных с мутацией L858R, получавших афатиниб и гефитиниб, медиана ВБП составляла 10,9 и 10,8 мес соответственно [15], а медиана ОВ — 25,0 и 21,2 мес [16], а соответствующие значения для больных с наличием делеции в экзоне 19 составляли 12,7 и 11,0 мес (ВБП) [15] и 30,7 и 26,4 мес (ОВ) [16] (рис. 9.3).

Осимертиниб, ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, также сравнивали со стандартной для данной категории больных терапией — ИТК первого поколения (гефитинибом и эрлотинибом) в качестве терапии первой линии в исследовании фазы 3 FLAURA [17]. Медиана ВБП (по оценке исследователя) составила 18,9 мес в группе осимертиниба (95% ДИ 15,2–21,4) и 10,2 мес в группе гефитиниба/эрлотиниба (95% ДИ 9,6–11,1), ОР 0,46 (95% ДИ 0,37–0,57, $p < 0,0001$) (рис. 9.4). Достоверное преимущество осимертиниба в отношении ВБП по сравнению ИТК-EGFR первого поколения было продемонстрировано во всех подгруппах. В ходе финального анализа ОВ также было продемонстрировано статистически и клинически зна-

Таблица 9.4. Сравнение результатов по общей выживаемости в исследовании LUX-Lung 7

	Афатиниб n = 160	Гефитиниб n = 159
Медиана ОВ, мес, общая популяция	27,9	24,5
ОР (95% ДИ), p	0,86 (0,66–1,12) p = 0,258	
Медиана ОВ, мес, больные с делецией в экзоне 19	30,7	26,4
	0,83 (0,58–1,17)	
Медиана ОВ, мес, больные с мутацией L858R	25	21,2
	0,92 (0,62–1,36)	

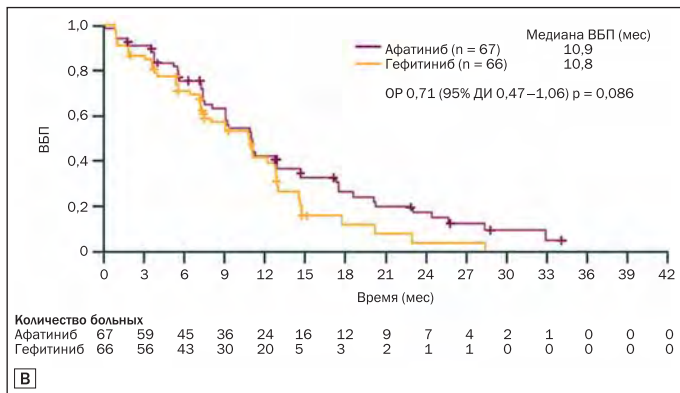
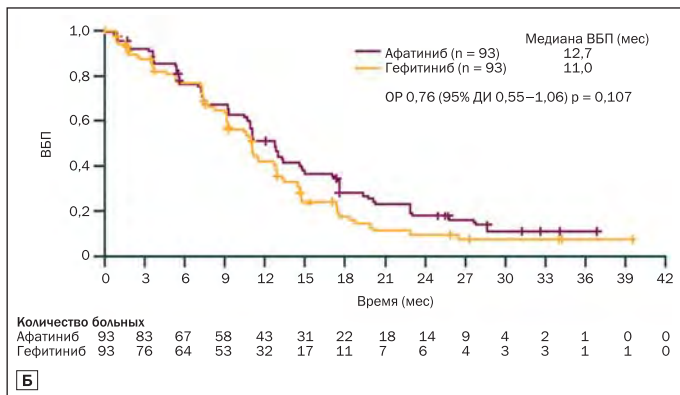
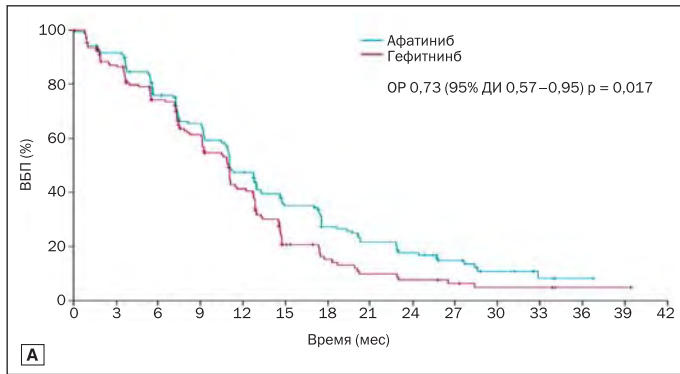


Рис. 9.3. Сравнение данных по ВБП для афатиниба и гефитиниба в исследовании LUX-Lung 7. А. Выборка всех больных. Б. Подгруппа больных с del19ex. В. Подгруппа больных с мутацией L858R в экзоне 21.

чимое преимущество осимертиниба по сравнению с ИТК-EGFR первого поколения. Медиана ОВ в группе осимертиниба составила 38,6 мес (95% ДИ 34,5–41,8) по сравнению с 31,8 мес (95% ДИ 26,6–36,0) в группе гефитиниба/эрлотиниба (ОР 0,799; 95% ДИ 0,641–0,997; $p = 0,0462$). При этом во второй линии терапии 47% в группе сравнения получили осимертиниб (так называемый кроссовер). Преимущество осимертиниба в отношении ОВ было отмечено во всех ключевых подгруппах, хотя наблюдается разброс по выраженности этого преимущества в разных подгруппах больных. Трехлетняя выживаемость составила 54% в группе боль-

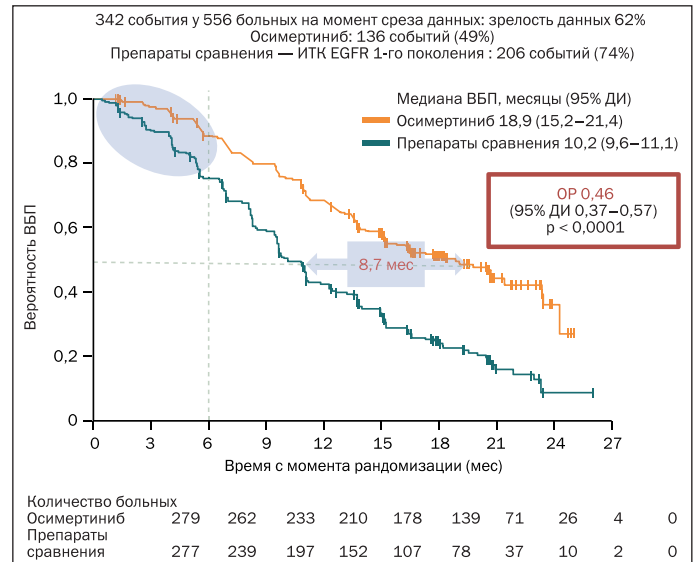


Рис. 9.4. Эффективность осимертиниба по сравнению с гефитинибом/эрлотинибом в исследовании FLAURA: показатели ВБП.

ных, получавших осимертиниб, и 44% в группе сравнения. Через 36 мес после начала исследования 28% больных в группе осимертиниба все еще продолжают получать терапию первой линии, а в группе гефитиниба/эрлотиниба таких больных только 9% (рис. 9.5) [57].

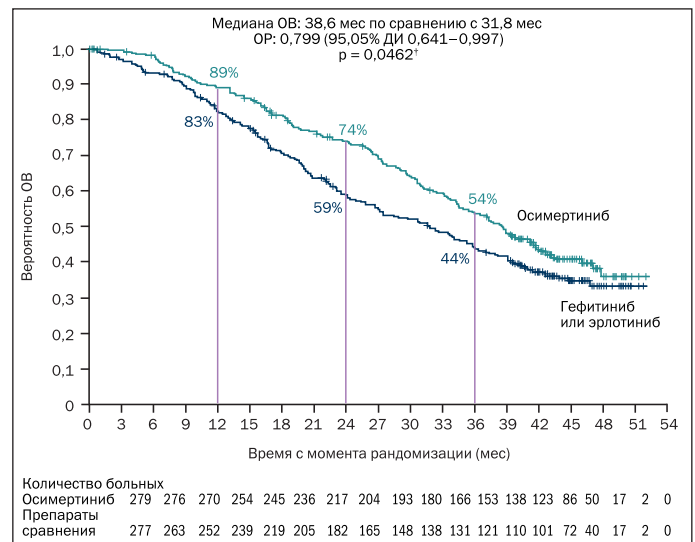


Рис. 9.5. Эффективность осимертиниба по сравнению с гефитинибом/эрлотинибом в исследовании FLAURA: показатели ОВ.

Несмотря на то что результаты исследования FLAURA подтверждают более высокую эффективность осимертиниба по сравнению с эрлотинибом/гефитинибом, следует учитывать ряд ограничений данного исследования. Во-первых, несмотря на то, что афатиниб был единственным зарегистрированным ИТК-EGFR

второго поколения, он не был включен в качестве препарата сравнения. В свете различий между препаратами первого и второго поколения, выявленных в исследованиях LUX-Lung 7 и ARCHER 1050, необходима дополнительная оценка клинического преимущества осимертиниба по сравнению с ИТК-EGFR второго поколения.

Помимо применения таргетных препаратов в рамках первой линии терапии, в ряде исследований обосновывается их применение в качестве поддерживающей терапии (табл. 9.5) [18–21].

Таблица 9.5. Эффективность ИТК-EGFR в качестве поддерживающей терапии при НМРЛ

Исследование	Препарат/контрольная группа	n	ВБП	Паллиативная терапия, %	ОВ
Capuzzo [18]	Эрлотиниб/плацебо	889	12,3/11,1 нед, ОР: 0,71 <i>p</i> < 0,001	72	12,0/11,0 мес, ОР: 0,81 <i>p</i> = 0,0088
Johnson VE [19]	Эрлотиниб + бевацизумаб/плацебо + бевацизумаб	768	4,8/3,7 мес, ОР: 0,71 <i>p</i> < 0,001	55,5	14,4/13,3 мес, ОР: 0,92 <i>p</i> = 0,5341
Perol [20]	Эрлотиниб/наблюдение	310	2,9/1,9 мес, ОР: 0,69 <i>p</i> = 0,003	81,9	11,4/10,8 мес, ОР: 0,87 <i>p</i> = 0,3043
Zhang [21]	Гефитиниб/плацебо	296	4,8/2,6 мес, ОР: 0,42 <i>p</i> < 0,0001	58,8	18,7/ 16,9 мес, ОР: 0,84 <i>p</i> = 0,2608

Однако несмотря на клинические преимущества, которые обеспечивают имеющиеся на сегодня ИТК-EGFR при распространенном НМРЛ с наличием активирующих мутаций гена EGFR, у большинства больных на фоне терапии этими препаратами развивается резистентность к ним (медиана ВБП составляет около 1 года (от 8 до 13,6 мес) [22]. При этом механизмы и мутации, вызывающие первичную и приобретенную резистентность к ИТК-EGFR, различаются [22, 23].

Приобретенная (вторичная) резистентность развивается в клетках опухоли в ответ на проводимую терапию после объективного ответа или длительной стабилизации заболевания. Jackman et al. предложили детальные критерии приобретенной резистентности к ИТК-EGFR [24]:

1. Предшествующая монотерапия ИТК.
2. Наличие хотя бы одного из следующего: мутация гена EGFR, предсказывающая чувствительность к лекарственной терапии, или клинический эффект лечения (полный ответ/частичный ответ или стабилизация в течение 6 мес и более).
3. Прогрессирование на фоне терапии ИТК в течение последних 30 дней.
4. Отсутствие промежуточной системной терапии в период после окончания ИТК и до начала следующей схемы лечения.

Вторичная резистентность развивается у всех больных в ходе терапии ИТК-EGFR и может быть вызвана различными механизмами:

1. Модификация гена EGFR, вызванная вторичной мутацией.
2. Включение обходных и нижележащих сигнальных путей.
3. Трансформация фенотипа опухоли.

Наиболее частым механизмом вторичной резистентности к ИТК первого и второго поколения (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) является появление мутации Т790М в экзоне 20 гена EGFR. На нее приходится от 52 до 63% всех случаев вторичной резистентности [25–29]. Мутация Т790М вызывает вторичные изменения в структуре EGFR, что затрудняет связывание ИТК первого поколения с рецептором и обеспечивает устойчивость опухолевой клетки к действию препарата. Проведение молекулярно-генетического тестирования на наличие мутации Т790М возможно в опухолевом материале (полученном при биопсии на момент прогрессирования) и в свободно циркулирующей опухолевой ДНК плазмы крови.

При резистентности к ИТК первого-второго поколений, вызванной мутацией Т790М, наиболее эффективным вариантом является осимертиниб. Его преимущества перед химиотерапией у таких больных были показаны в исследовании фазы 3 AURA 3 [30]. Это открытое рандомизированное многоцентровое исследование, в котором эффективность и безопасность осимертиниба сравнивали с комбинацией цисплатин + пеметрексед при распространенном EGFR+ НМРЛ с наличием мутации Т790М. Медиана ВБП (по оценке исследователя) составила 10,1 мес (95% ДИ 8,3–12,3) в группе осимертиниба и 4,4 мес (95% ДИ 4,2–5,6) в группе химиотерапии (ОР 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; *p* < 0,001) (рис. 9.6). Преимущество осимертиниба в отношении ВБП было отмечено во всех подгруппах (ОР < 0,50 для каждой подгруппы).

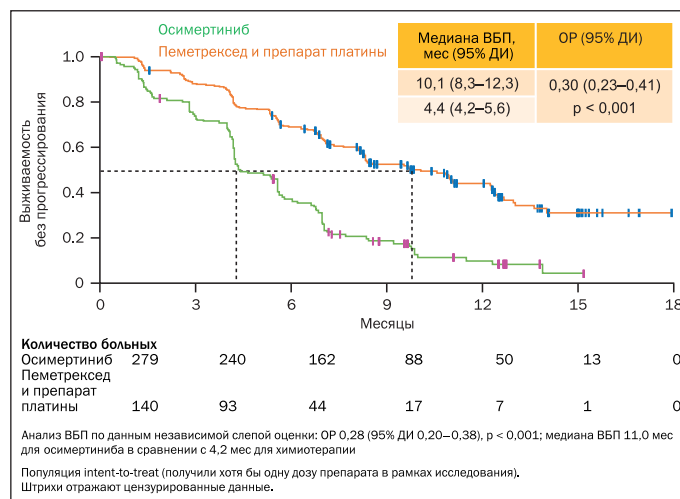


Рис. 9.6. Результаты исследования AURA 3. Основная конечная точка: ВБП по оценке исследователя.

Механизмы развития резистентности к осимертинибу иные, чем для ИТК-EGFR первого и второго поколений. Так, в исследовании FLAURA у больных с прогрессированием на фоне терапии осимертинибом в первой линии терапии причиной резистентности чаще всего являлись амплификация гена MET (15% случаев) и вторичная мутация гена EGFR, C797S (7% случаев). Прочие механизмы включали амплификацию гена HER2, мутацию гена PIK3CA и мутации гена RAS. Не выявлено ни одного случая мутации T790M [31]. В исследовании AURA3 у больных, получавших осимертиниб во второй или третьей линии терапии, в 49% случаев наблюдалась потеря мутации T790M, причем начальная активирующая мутация в большинстве случаев сохранялась. Среди основных механизмов резистентности также были выявлены мутация C797S, амплификация MET, амплификация HER2, мутации PIK3CA и другие [32].

Насущным остается вопрос о дальнейшей терапии при прогрессировании заболевания на фоне терапии осимертинибом. Чаще всего во второй линии терапии применяют химиотерапию. В исследовании FLAURA вторую линию терапии получили 47% больных из группы осимертиниба, из них 68% получали химиотерапию. При этом в группе сравнения вторую линию терапии получали 65% больных, из них 74% — терапию осимертинибом или ИТК-EGFR другого поколения, что позволило увеличить продолжительность периода без химиотерапии, а следовательно, и всех ее осложнений [57].

Объединенные данные больных, получающих осимертиниб во второй линии терапии после прогрессирования на фоне афатиниба в исследованиях LUX-Lung 3, 6 и 7, дали медиану ВВП, равную 21,9 мес. Средняя продолжительность терапии осимертинибом составила 20,2 мес. На момент медианы наблюдения 4,7 года медиана ОВ не была достигнута. Однако выборка больных, получавших афатиниб, а затем осимертиниб, была невелика, что не позволяет сделать однозначные выводы [33].

В связи с этим интересными представляются результаты наблюдательного ретроспективного многоцентрового международного исследования GioTag по оценке последовательного применения афатиниба и осимертиниба в реальной клинической практике. В исследование было включено 204 больных, в том числе 15,2% с функциональным статусом по ECOG ≥ 2 и 10,3% с метастазами в ЦНС [34].

По данным промежуточного анализа, проведенного в апреле 2019 г., продолжительность таргетной терапии составила 28,1 мес (95% ДИ 26,8–30,3) в общей выборке больных и 30,6 мес (95% ДИ 27,6–32,0) в выборке больных с мутацией Del19. Данные по ОВ также выглядят многообещающе: медиана ОВ составила 41,3 мес (90% ДИ 36,8–46,3) в общей выборке и 45,7 мес (95% ДИ 45,3–51,5) в группе больных с мутацией Del19. На

момент проведения промежуточного анализа зрелость данных составляет 42%, что позволяет предположить дальнейшее увеличение медианы ОВ. Полученные результаты показывают, что последовательное применение афатиниба и осимертиниба связано с длительным периодом таргетной терапии и возрастанием ОВ, особенно при наличии мутации Del19 [34].

Важно помнить, что при прогрессировании на фоне терапии ИТК-EGFR тактика может быть разной и зависит от типа прогрессирования. Так, при бессимптомном прогрессировании оправданно продолжение терапии, поскольку это может дать дополнительные преимущества для больных [34] (рис. 9.7).

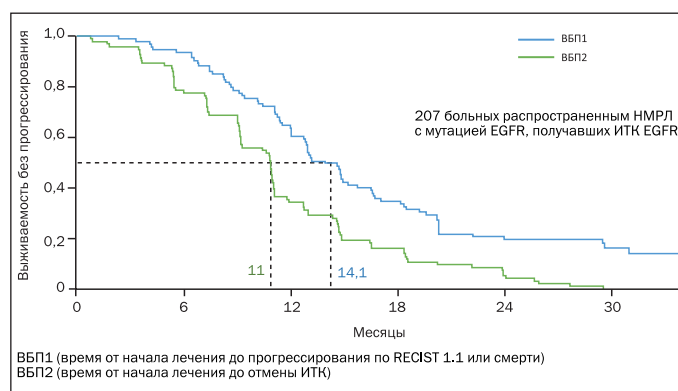


Рис. 9.7. Исследование ASPIRATION: продолжение терапии ИТК при бессимптомном прогрессировании.

В случае олигопрогрессирования и/или появления или роста метастазов в ЦНС возможно продолжение таргетной терапии в сочетании с местными методами лечения [35, 36]. И только в случае системного прогрессирования с быстрым ростом метастатических очагов необходима смена терапии. Для тех, у кого выявлена мутация T790M, наиболее эффективным и безопасным вариантом будет переход на осимертиниб, если такой мутации нет, стандартным подходом будут платиновые дуплеты. Добавление химиотерапии к ИТК не приводило к преимуществам для больных. Так, в исследовании IMPRESS сравнивали эффективность и безопасность непрерывного применения гефитиниба в сочетании с ХТ и только ХТ у больных с распространенным EGFR+ НМРЛ после прогрессирования на фоне гефитиниба в первой линии терапии [37, 38]; в группе комбинированной терапии не было отмечено увеличения как ВВП, так и ОВ, но наблюдалось возрастание токсичности (рис. 9.8).

При отмене ИТК-EGFR необходимо незамедлительно начать следующую линию терапии, чтобы избежать эффекта вспышки, который характеризуется бурным ростом опухоли при отмене препарата [39]. Эффект вспышки не зависит от наличия или отсутствия мутации T790M, состояния больного, пола, статуса ку-

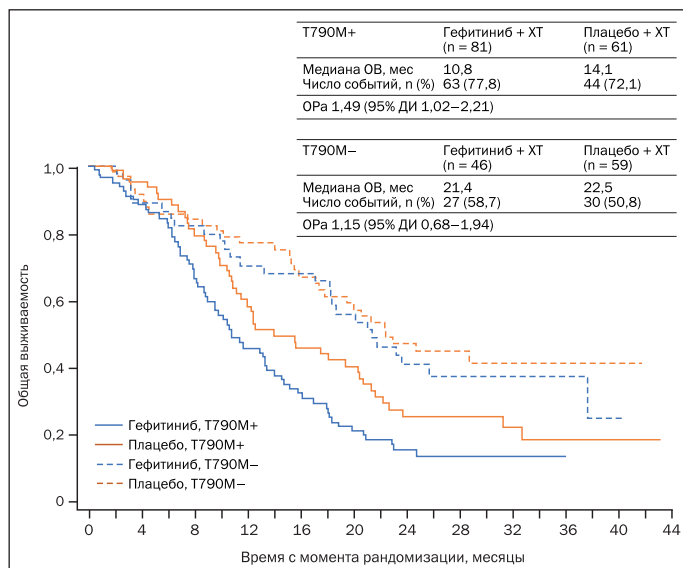


Рис. 9.8. Общая выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия мутации T790M в исследовании IMPRESS.

рения. Связанные с ним факторы — более короткий период до прогрессирования на фоне терапии первичным ИТК и наличие метастазов в головной мозг и легкие.

Использование ИТК-EGFR в первой линии терапии при распространенном EGFR+ НМРЛ в настоящее время широко признано. Однако варианты лечения для распространенного плоскоклеточного НМРЛ исторически были более ограниченными, особенно что касается второй линии терапии после прогрессирования на фоне первой линии химиотерапии на основе препаратов платины [40]. Несмотря на то что плоскоклеточный НМРЛ является EGFR+ только у 1–3% больных, семейство рецепторов ErbB все еще может представлять собой рациональную терапевтическую мишень [41].

В рандомизированном открытом международном исследовании фазы 3 (LUX-Lung 8) сравнивали эффективность второй линии терапии афатинибом и эрлотинибом при распространенном плоскоклеточном НМРЛ [42]. Для включения в исследование подходили больные со стадией заболевания IIIВ или IV, прогрессирующим после первой линии химиотерапии на основе препаратов платины (≥ 4 циклов), ожидаемой продолжительностью жизни без лечения около 4 мес, статусом по ECOG 0 или 1, поддающимся измерению заболеванием и адекватной функцией органов.

В этом исследовании афатиниб увеличивал ВБП (первичная конечная точка) и ОВ в статистически значимо большей степени, чем эрлотиниб, с оценками по методу Каплана–Мейера для ОВ через 6, 12 и 18 мес, во всех случаях статистически значимо указывавшими на преимущество афатиниба (табл. 9.6) [43]. ЧОО для афатиниба и эрлотиниба статистически значимо не различалась (6 и 3% соответственно), с медианой про-

должительности ответа, равной 7,3 и 3,7 мес в соответствующих группах лечения. Однако частота контроля заболевания была статистически значимо выше в группе афатиниба, чем в группе эрлотиниба (51% в сравнении с 40%, $p = 0,002$) [43].

Таблица 9.6. Эффективность афатиниба при второй линии терапии распространенного плоскоклеточного НМРЛ в исследовании LUX-Lung 8

Афатиниб в сравнении с эрлотинибом [ОР (95% ДИ)], n = 398/397	
Медиана ВБП, мес	
Первичный анализ (первичная конечная точка)	2,4/1,9 [0,82 (0,68–1,00)]
Обновленный анализ (проведен во время первичного анализа ОВ)	2,6/1,9 [0,81 (0,69–0,96)]
Медиана ОВ, мес (первичный анализ)	7,9/6,8 [0,81 (0,69–0,95)]
Оценки ОВ по методу Каплана–Мейера, % больных	
6 месяцев	63,6/54,6
12 месяцев	36,4/28,2
18 месяцев	22,0/14,4
ЧОО, % больных	6/3
ЧКЗ, % больных	51/40

BRAF

Открытие того, какую роль мутация V600E гена BRAF играет в онкогенезе меланомы, позволило совершить прорыв в лечении больных этим заболеванием. Позднее было показано, что данная мутация играет роль в патогенезе и других видов опухолей, например колоректального рака и НМРЛ [44–47].

По данным статистики, мутация BRAF V600E обнаруживается у 1–3% больных раком легкого, как правило при аденокарциноме. Наличие этой мутации у больных НМРЛ коррелирует с высокой агрессивностью опухоли [45], о чем говорит более низкая эффективность химиотерапии на основе препаратов платины у больных с наличием мутации по сравнению с больными, имеющими ген BRAF дикого типа. Стадия заболевания и наличие мутации BRAF V600E оказались единственными независимыми и достоверными факторами, позволяющими прогнозировать как выживаемость без проявлений заболевания, так и общую выживаемость у больных европеоидной расы с аденокарциномой легкого [48–51].

Таргетные препараты, дабрафениб (ингибитор BRAF) и траметиниб (ингибитор MEK1/2), направленные на инактивацию патологически активированного за счет мутации BRAF V600 сигнального каскада RAS/RAF/MEK/ERK, показали свою эффективность и безопасность при НМРЛ с мутацией BRAF V600E. На основании полученных клинических данных в 2015 г. FDA присвоило комбинации дабрафениба с траметинибом статус «прорывной терапии» для лечения больных распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией BRAF V600E [50–52].

Применение комбинации дабрафениба и траметиниба при распространенном НМРЛ с мутацией BRAF V600E основано на результатах многоцентрового нерандомизированного открытого исследования фазы 2, в котором участвовали больные НМРЛ стадии IV с мутацией BRAF V600E (57 больных, ранее получавших ХТ, и 36 больных без предшествующей ХТ) [51]. ЧОО (первичная конечная точка исследования) составила 64% (95% ДИ 46–79%) у 36 больных без предшествующей ХТ, которые принимали дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сутки в сочетании с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки. У 2 больных (6%) был отмечен полный ответ, у 21 больного (58%) — частичный ответ. У 68% больных через 10,9 мес с начала терапии не было прогрессирования заболевания. Медианы длительности ответа (ДО) и ВВП в группе больных без предшествующей ХТ составили 15,2 мес (95% ДИ 7,8–23,5) и 14,6 мес (95% ДИ 7,0–22,1) соответственно, по оценке независимого комитета [50–51].

В группе больных, ранее получавших химиотерапию, ЧОО составила 66,7% (95% ДИ 52,9–78,6%). Комбинация дабрафениба с траметинибом продемонстрировала достоверную клиническую активность и позволила добиться стойких ответов у больных НМРЛ с мутацией BRAF V600E, ранее получавших системную терапию по поводу распространенного НМРЛ: медиана ДО составила 9 мес (95% ДИ 6,9–16,0), медиана ВВП — 9,7 мес (95% ДИ 6,9–19,6) [50].

Профиль безопасности дабрафениба в сочетании с траметинибом оказался схожим с ранее описанным для больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 [50–52]. К наиболее распространенным нежелательным явлениям (частота более 20%) относились лихорадка, тошнота, рвота, периферический отек, диарея, сухость кожи, потеря аппетита, астения, озноб, кашель, усталость, сыпь и одышка [50–56].

ALK

Таргетная терапия ALK-положительного рака легкого имеет короткую, но очень насыщенную событиями историю — впервые транслокация, или перестройка, гена ALK при НМРЛ была выявлена в 2007 г., а первый ингибитор ALK кризотиниб появился в 2004 г. и первоначально изучался как ингибитор MET. В клиническом исследовании фазы 1 была обнаружена его мультикиназная активность при ALK- и ROS1-положительном НМРЛ.

Кризотиниб — первый мультикиназный ингибитор ALK, ROS1 и MET. Его эффективность подтверждена результатами международных рандомизированных клинических исследований как у больных, ранее не получавших лечения, так и больных, получавших стандартную химиотерапию в первой линии.

В исследовании PROFILE 1007 показано преимущество кризотиниба перед химиотерапией доцетакселом или пеметрекседом у больных, ранее получавших

химиотерапию на основе препаратов платины. Медиана времени до прогрессирования составила 7,7 мес в группе, получавшей кризотиниб, и 3,0 мес в группе химиотерапии [59]. Не было выявлено достоверного улучшения ОВ — 20,3 и 22,8 мес соответственно. Отчасти это может быть объяснено тем, что 64% больных в группе химиотерапии в дальнейшем принимали кризотиниб.

Эффективность кризотиниба в первой линии терапии была подтверждена также в клиническом исследовании PROFILE 1014. Кризотиниб сравнивали с комбинированной химиотерапией пеметрекседом и цис/карбоплатином. Медиана времени до прогрессирования оказалась достоверно выше в группе кризотиниба — 10,9 мес по сравнению с 7 мес в группе химиотерапии, объективный эффект составил 74 и 45% соответственно. Показатели ОВ и в этом случае достоверно не различались [60].

В 2011 г. кризотиниб был одобрен FDA к применению у ALK-положительных больных, а в дальнейшем показания были расширены на больных с транслокацией гена ROS1.

Активность кризотиниба в отношении интракраниальных метастазов невысока. Несмотря на то что описаны случаи длительного приема кризотиниба, как правило, через 1–1,5 года развивается резистентность к нему и встает вопрос, как лечить больного дальше. Разработаны препараты второго поколения — церитиниб, алектиниб и, позднее, бригаитиниб. У большинства больных, переставших отвечать на терапию кризотинибом, применение ингибиторов ALK второго поколения позволяет добиться длительного объективного ответа (табл. 9.7).

Таблица 9.7. Эффективность ингибиторов ALK второго-третьего поколений у при ALK-положительном НМРЛ после прогрессирования на кризотинибе

	Кол-во больных	Фаза	Объективный эффект, %	Медиана времени без прогрессирования, мес
Церитиниб ASCEND 1 [61]	163	1	56	6,9
	140	2	38,6	5,7
Алектиниб [63, 64]	87	2	48	8,1
	138	2	50	8,9
Бригитиниб [65]	222	2	45 (90 мг/сут)	9,2
			54 (180 мг/сут)	12,9
Лорлатиниб [66]	54	1/2	46	11,4

В 2014–2015 гг. церитиниб и алектиниб были одобрены к применению как препараты второй линии таргетной терапии у ALK-положительных больных; позднее к ним прибавился бригаитиниб и в ноябре 2018 г. — лорлатиниб, ингибитор ALK третьего поколения.

Приобретенная резистентность к кризотинибу в половине случаев обусловлена появлением вторичных

мутаций в киназном домене гена ALK, а также увеличением количества копий гена, поэтому вполне оправданно применение препаратов с тем же механизмом действия, но с более мощным противоопухолевым действием. Описаны и другие причины резистентности к кризотинибу: активация нисходящих сигнальных путей EGFR, K-ras и т. д. (рис. 9.9).



Рис. 9.9. Основные механизмы резистентности к ингибиторам ALK.

Церитиниб — ингибитор ALK второго поколения, в эксперименте продемонстрировавший противоопухолевую активность, в 20 раз превышающую активность кризотиниба. Он блокирует также рецепторы инсулинового фактора роста (IGF-1), но не обладает активностью в отношении MET. Частота объективного ответа на церитиниб у больных, ранее получавших кризотиниб, составила 55%, медиана времени до прогрессирования при этом составляла 6,9 мес [67].

В исследовании фазы 3 ASCEND-5 церитиниб сравнивался с цитостатиками — пеметрекседом и доцетакселом — у больных, получивших не менее двух линий терапии, включая кризотиниб и химиотерапию. Показатель ВБП был достоверно выше в группе больных, получавших таргетную терапию, — 5,4 мес по сравнению с 1,6 мес в группе химиотерапии [68].

Первоначально стандартная доза церитиниба составляла 750 мг/сут натощак, однако в исследовании ASCEND 8 было показано, что 450 мг, принятые с пищей или после еды, столь же эффективны, но реже вызывают осложнения со стороны ЖКТ [69]. Сейчас дан-

ная дозировка (450 мг/сут) одобрена для клинического применения.

Показания к применению церитиниба были расширены после оглашения результатов клинического исследования фазы 3, ASCEND 4. Медиана ВБП в группе ALK-положительных больных, получавших церитиниб в качестве первой линии терапии, оказалась вдвое выше, чем в группе стандартной химиотерапии (пеметрексед + цис/карбоплатин) — 16,6 и 8,1 мес соответственно (рис. 9.10). В настоящее время церитиниб может назначаться ALK-положительным больным НМРЛ в первой линии терапии [70].

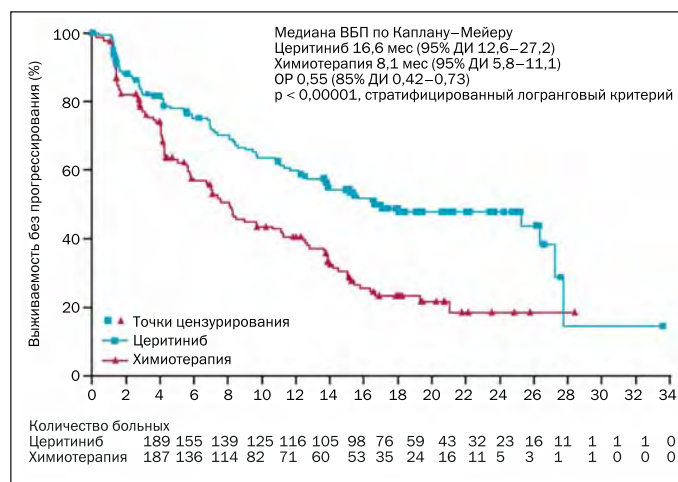


Рис. 9.10. Сравнение церитиниба и химиотерапии в первой линии у ALK-положительных больных — время без прогрессирования.

Алектиниб — еще один представитель второго поколения ингибиторов ALK. In vitro он был активен в отношении устойчивых к кризотинибу клеточных линий; еще одна его особенность — высокая эффективность при поражении ЦНС. В исследовании фазы 2 [63] у 48% больных, ранее получавших кризотиниб, был достигнут объективный ответ. Эти результаты были воспроизведены еще в одном исследовании фазы 2 — частота объективного ответа составила 50%, медиана длительности ответа — 11,2 мес [64]. Результаты исследования ALEX изменили стандарты первой линии терапии при ALK-положительном НМРЛ. На ежегодной конференции ASCO в июне 2018 г. были опубликованы беспрецедентные данные — медиана времени до прогрессирования в группе больных, получавших алектиниб, составила 34,8 мес против 10,9 мес для кризотиниба [71] (рис. 9.11).

На сегодняшний день это наилучшие результаты для первой линии таргетной терапии при ALK-положительном НМРЛ. В рекомендациях NCCN алектиниб является предпочтительным препаратом для больных с транслокацией ALK, ранее не получавших терапии.

В России одобрены к применению три ингибитора ALK — кризотиниб, церитиниб и алектиниб. Все три

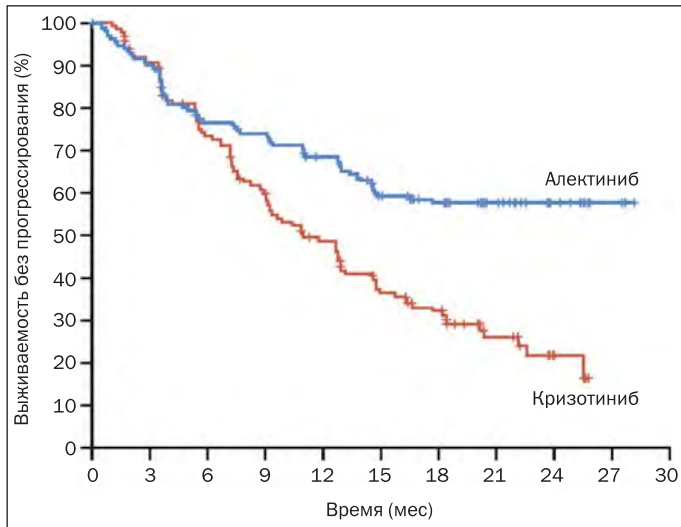


Рис. 9.11. Сравнение алектиниба и кризотиниба в первой линии терапии у ALK-положительных больных — время без прогрессирования.

препарата могут быть назначены в первой линии терапии, а алектиниб и церитиниб также после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом. Еще два ингибитора ALK, бригатиниб и лорлатиниб, одобрены для клинического применения в США.

В исследовании фазы 2 изучали две схемы применения бригатиниба у ранее получавших лечение больных: 90 мг/сут ежедневно и в течение первой недели 90 мг, далее 180 мг в сутки. Эффективность составляла 45 и 54%, медиана времени до прогрессирования — 9,2 и 12,9 мес соответственно. Вторая схема оказалась эффективнее при хорошей переносимости [65] и была рекомендована для клинической практики. Повышение дозы было возможно при отсутствии нежелательных явлений, а именно лекарственных пневмонитов, которые, как правило, развивались в первую неделю. Следует отметить, что во второй линии таргетной терапии (после кризотиниба) время до прогрессирования в случае бригатиниба было больше по сравнению с другими ингибиторами ALK. В 2019 г. бригатиниб был зарегистрирован также как препарат выбора для больных, ранее не получавших лечения. В рандомизированном исследовании он продемонстрировал достоверно лучшие результаты по сравнению с кризотинибом, со снижением риска прогрессирования заболевания и смерти на 51%; активность бригатиниба в отношении интракраниальных очагов втрое превосходила активность кризотиниба — 78% по сравнению с 29% [72].

Уже первые клинические исследования показали высокую эффективность лорлатиниба (рис. 9.12). Лорлатиниб получил ускоренное одобрение FDA в ноябре 2018 г. на основании многообещающих результатов исследования фазы 1/2, в которое были включены 215 больных, 57% из которых ранее получали более од-

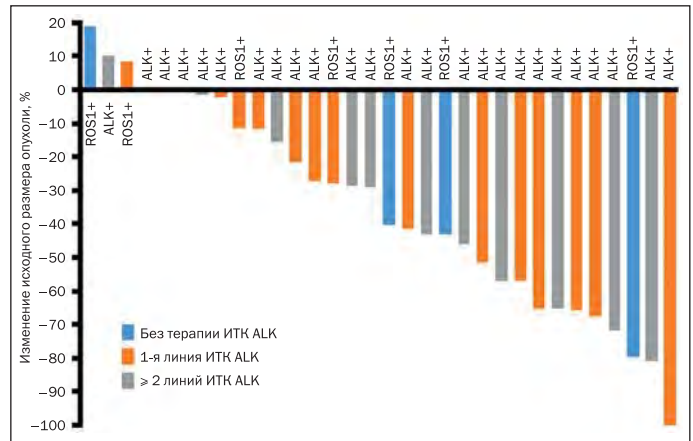


Рис. 9.12. Противоопухолевая активность лорлатиниба у ALK+/ROS1+ больных.

ного ингибитора ALK. ЧОО составила 48%, медиана времени до прогрессирования — 12,5 мес [66, 73].

Можно констатировать, что последнее десятилетие ознаменовалось значительными успехами в лечении больных с транслокацией ALK именно благодаря появлению таргетных препаратов последующих поколений.

Последовательное назначение препаратов разных поколений дает возможность увеличить общую выживаемость ALK-положительных больных при сохранении хорошего качества жизни (рис. 9.13).

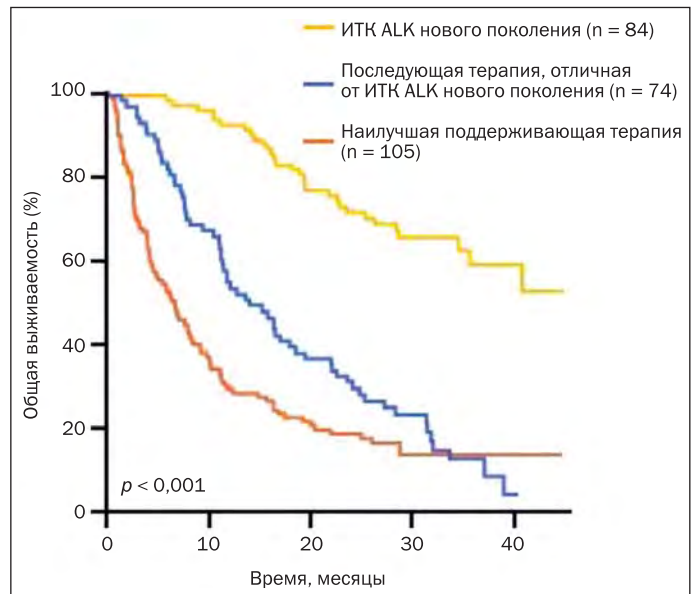


Рис. 9.13. Общая выживаемость ALK-положительных больных (ретроспективный анализ).

Именно продолжение молекулярно-направленной терапии дает наилучшие результаты, это показано в ретроспективном анализе французских исследовате-

лей. Они оценили отдаленные результаты лечения ALK-положительных больных, получавших кризотиниб в первой линии терапии: медиана ОБ в группе больных, продолживших таргетную терапию другими ингибиторами ALK, составила 89,6 мес [75].

Очень часто у больных с транслокацией ALK уже на момент постановки диагноза имеются метастазы в головной мозг, кроме того, появление новых очагов в ЦНС может быть первым проявлением прогрессирования опухоли на фоне таргетной терапии. Препараты второго-третьего поколений обладают высокой эффективностью при поражении ЦНС.

В табл. 9.8 представлены результаты анализа в подгруппах у больных с метастатическим поражением ЦНС при назначении им ингибиторов ALK разных поколений. Можно выделить алектиниб, который обладает максимальной противоопухолевой активностью в отношении интракраниальных очагов как у больных, ранее не получавших лечения, так и у тех, кто ранее получал кризотиниб. Многообещающие результаты демонстрируют также бригатиниб и лорлатиниб.

Таблица 9.8. Эффективность ингибиторов ALK у больных с метастазами в головной мозг

Клиническое исследование	Препарат	Интракраниальный контроль	Интракраниальный ответ
PROFILE1014 [60]	Кризотиниб, ср. с ПХТ	56% в ср. с 25% (24 нед)	Не описан
ASCEND-1 [61]	Церитиниб	65% (получали лечение) 79% (не получали лечения)	34,5%
NP28673 NP28761 [76]	Алектиниб	90% (получали лечение)	64%
J-ALEX [77]	Алектиниб	92,9% (не получали лечения)	85,4%
0ALTA [72]	Бригатиниб	88%(90 мг) 83% (180 мг)	36% (90 мг) 67% (180 мг)
NCT01970865 [74]	Лорлатиниб	Не описан	60% (получали лечение), медиана длительности 19,5 мес

ПХТ — полихимиотерапия.

Пока основные надежды на дальнейшее улучшение результатов лечения ALK-положительных больных связаны с созданием новых молекулярно-направленных препаратов.

К сожалению, имеющиеся на сегодняшний день иммунотерапевтические препараты — ингибиторы иммунных контрольных точек — неэффективны у больных с активирующими мутациями. Только в одном клиническом исследовании, IMpower 150, при четырехкомпонентной схеме терапии, включающей паклитаксел, карбоплатин, бевацизумаб и атезолизумаб, у больных с активирующими мутациями EGFR и транс-

локацией ALK (после минимум одной линии соответствующей таргетной терапии) достигнуто увеличение ОБ со снижением риска смерти на 46% [78] (рис. 9.14).

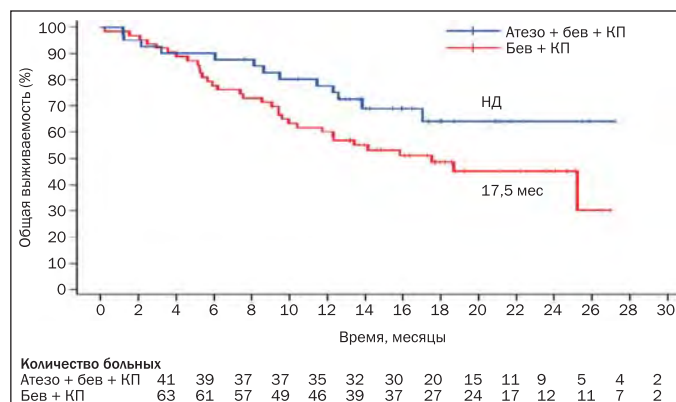


Рис. 9.14. Общая выживаемость у EGFR+/ALK+ больных при использовании комбинированного химиоиммунотерапевтического режима. Атезо — атезолизумаб; бев — бевацизумаб; КП — карбоплатин + паклитаксел; НД — не достигнута.

Попытки сочетания ингибиторов ALK с ингибиторами иммунных контрольных точек пока тоже не дали результатов, но исследования в этом направлении продолжаются.

Дальнейшая оптимизация лечения больных ALK-положительным НМРЛ будет связана с уточнением механизма лекарственной резистентности и, в зависимости от этого, определением рациональной последовательности применения различных противоопухолевых препаратов, внедрением новых таргетных препаратов последующих поколений, а также, возможно, с созданием комбинированных схем терапии, содержащих препараты с различными «точками приложения».

Основные положения

Наиболее эффективным вариантом терапии у больных с наличием драйверных мутаций в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF является молекулярно-направленная (таргетная) терапия, которая обеспечивает значительное преимущество по ЧОО, ВВП и качеству жизни по сравнению со стандартной химиотерапией.

Выбор первой линии терапии определяют многочисленные факторы, включая последующие виды терапии, наличие метастазов в головной мозг и переносимость — все это следует учитывать при планировании долгосрочного лечения.

Необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимальной последовательности терапии, что позволит значительно улучшить и показатель общей выживаемости.

Литература

1. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей. Портал Российского общества клинической онкологии [rosoncology.ru](http://www.rosoncology.ru). Доступно на сайте <http://www.rosoncology.ru/standarts/RUSSCO/2017/01.pdf>. По состоянию на 15 августа 2018 г.
2. Программа молекулярно-генетического тестирования злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. Доступно на сайте <http://www.cancergenome.ru/>
3. Mazza V., Cappuzzo F. Treating EGFR mutation resistance in non-small cell lung cancer – role of osimertinib. *Appl Clin Genet* 2017; 10:49–56. doi:10.2147/TACG.S103471.
4. 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; № 4:27–33.
5. Mok T., Wu Y. L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947–957.
6. Costa D. B. Kinase inhibitor-responsive genotypes in EGFR mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5:331–337.
7. Inoue A., Kobayashi K., Maemondo M. et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24:54–59. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds214>
8. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X
9. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121–128. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X
10. Zhou C., Wu Y. L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–742. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70184-X
11. Sequist L. V., Yang J. C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327–3334. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806
12. Wu Y. L., Zhou C., Hu C. P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:213–222. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1)
13. Yang J. C., Wu Y. L., Schuler M. et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16:141–151. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8
14. Lee C. K., Wu Y. L., Ding P. N. et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33:1958–1965. doi: 10.1200/JCO.2014.58.1736
15. Park K., Tan E. H., O’Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:577–589.
16. Paz-Ares L., Tan E. H., O’Byrne K. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28:270–277. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611>
17. Ramalingam S. S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B. et al. Osimertinib vs standard of care EGFR-TKI as first-line therapy in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. [Oral presentation]. European Society for Medical Oncology Conference, Madrid, Spain, September 8–12, 2017.
18. Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11:521–529. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70112-1
19. Johnson B. E., Kabbinavar F., Fehrenbacher L. et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3926–3934. doi: 10.1200/JCO.2012.47.3983
20. Perol M., Chouaid C., Perol D. et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3516–3524.
21. Zhabg J., Ma S., Song X. et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:466–475. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70117-1
22. Mazza V., Cappuzzo F. Treating EGFR mutation resistance in non-small cell lung cancer — role of osimertinib. *Appl Clin Genet* 2017; 10:49–56. doi:10.2147/TACG.S103471
23. Socinski M. A., Villaruz L. C., Ross J. Understanding mechanisms of resistance in the epithelial growth factor receptor in non-small cell lung cancer and the role of biopsy at progression. *Oncologist* 2017; 22:3–11. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0285
24. Jackman D., Pao W., Riely G. J. et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:357–360.
25. Yu H. A., Arcila M. E., Rekhtman N. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19:22402247.

26. Oxnard G. R., Arcila M. E., Sima C. S. et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1616–1622.
27. Sun J. M., Ahn M. J., Choi Y. L. et al. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2013; 82:294–298.
28. Kuiper J. L., Heideman D. A., Thunnissen E. et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer* 2014; 85:19–24.
29. Li W., Ren S., Li J. et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014; 84:295–300.
30. Mok T. S., Wu Y. L., Ahn M. J. et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629–640. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674
31. Ramalingam S. S., Cheng Y., Zhou C. et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study [oral presentation]. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) congress; October 19–23, 2018; Munich, Germany.
32. Papadimitrakopoulou V., Wu Y. L., Han J. Y. et al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA 3 study [oral presentation]. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; October 19–23, 2018; Munich, Germany.
33. Park K., Bennouna J., Boyer M. et al. Sequencing of therapy following first-line afatinib in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 132:126–131.
34. Hochmair M., Morabito A., Hao D. et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncol* 2019; 15:2905–2914.
35. Park K., Yu C. J., Kim S. W. et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: The ASPIRATION study. *JAMA Oncol* 2016; 2:305–312.
36. Weickhardt A. J., Scheier B., Burke J. M. et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene addicted non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1807–1814.
37. Riely G. J., Kris M. G., Zhao B. et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007; 13:5150–5155.
38. Soria J. C., Kim S. W., Wu Y. L. et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:990–998.
39. Soria J. C. et al. Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC after progression on 1st line gefitinib (IMPRESS study): Final overall survival. *Ann Oncol* 2016; 27: abstr 12010.
40. Lee J. W., Soung Y. H., Kim S. Y. et al. ERBB2 kinase domain mutation in the lung squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2006; 237:89–94.
41. Soria J. C., Felip E., Cobo M., et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:897–907. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00006-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00006-6)
42. Modjtahedi H., Cho B. C., Michel M. C. et al. A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2014; 387:505–521. doi: 10.1007/s00210-014-0967-3
43. Panczewicz-Wojtkiewicz J., Bernatowicz P. L. The effect of afatinib treatment in non-small cell lung cancer cells. *Anticancer Res* 2017; 37:3543–3546.
44. Riess J. W., Wakelee H. A. Metastatic non-small cell lung cancer management: novel targets and recent clinical advances. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10:226–224.
45. Pao W., Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12:175–180.
46. Paik P. K., Arcila M. E., Fara M. et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29:2046–2051.
47. Takeuchi K., Soda M., Togashi Y. et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012; 18:378–381.
48. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Lung Cancer*. Доступно на сайте http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer_lung. По состоянию на 2 февраля 2017 г.
49. Pao W., Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12:175–180.
50. Planchard D., Besse B., Groen H. J. M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:984–993.
51. Long G. V., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:444–451.
52. Barlesi F., Mazieres J., Merlio J. P. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387:1415–1426.
53. Kris M. G., Johnson B. E., Berry L. D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311:1998–2006.
54. Marchetti A., Felicioni L., Malatesta S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29:3574–3579.
55. Cardarella S., Ogino A., Nishino M. et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19:4532–4540.
56. Vultur A., Villanueva J., Herlyn M. et al. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1658–1663.
57. Ramalingam S. S. et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2019; 30, Issue Supplement_5.
58. Hofman P. ALK status assessment with liquid biopsies of lung cancer patients. *cancer* 2017; 9:106.
59. Shaw A. T., Kim D. W., Nakagawa K. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385–2394.

60. Solomon B. J., Mok T., Kim D. W. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167–2177.
61. Kim D. W., Mehra R., Tan D. S. W. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:452–463.
62. Mok T., Spigel D., Felip E. et al. ASCEND-2: a single-arm, open-label, multicenter phase 2 study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). *J Clin Oncol* 2015; 33:abstr 8059.
63. Shaw A. T., Gandhi L., Gadgeel S. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:234–242.
64. Ou S. H., Ahn J. S., De Petris L. et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. *J Clin Oncol* 2016; 34:661–668.
65. Kim D. W., Tiseo M., Ahn M. J. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory Anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:2490–2498.
66. Solomon B. J., Bauer T. M., Felip E. et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF-06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 9009).
67. Shaw A., Kim D. W., Mehra R. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:1189.
68. Shaw A. T., Kim T. M., Crino L. et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017; 18:874.
69. Cho B. C., Kim D. W., Bearz A. et al. ASCEND-8: A randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017; 12:1357–1367.
70. Soria J. C., Tan D., Chiari R. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncology* 2017; 389:917–929.
71. Peters S., Camidge D. R., Shaw A. T. et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:829–838.
72. Camidge D. R., Kim H. R., Ahn M. J. et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2027–2039. doi: 10.1056/NEJMoa1810171
73. Broderick J. M. Lorlatinib granted approval by FDA for ALK+ NSCLC targeted oncology. Published Online.
74. Shaw A. T., Bauer T. M., Felip E. et al. Clinical activity and safety of PF-06463922 from a dose escalation study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ NSCLC. *J Clin Oncol* 2015; 33: 8018.
75. Duruisseaux M., Besse B., Cadranet J. et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 2017; 8:21903–21917.
76. Gadgeel S. M., Shaw A. T., Govindan R. et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:4079–4085.
77. Nokihara H., Hida T., Kondo M. et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from the J-ALEX study. Abstract 9008 ASCO 2016. *J Clin Oncol* 2016; 34.
78. Socinski M., Jotte R. M., Cappuzzo F. et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. Abstract 9002. *J Clin Oncol* 2018; 36.

Е. В. Артамонова

Неоангиогенез — важнейшее свойство опухоли и один из универсальных механизмов ее прогрессии. Опухоли диаметром до 1–2 мм аваскулярны и находятся в состоянии гипоксии; в результате «ангиогенного переключения» и синтеза факторов ангиогенеза происходит запуск механизма образования новых сосудов. Разные представители семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF-A, -B, -C, -D, β -FGF, TGF- β 1, PlGF и др.) с разной аффинностью связываются с тремя основными тирозинкиназными рецепторами VEGFR-1, -2 и -3. Фактор, индуцируемый гипоксией, является ключевым активатором выработки VEGF, который представляет собой один из наиболее мощных стимуляторов неоангиогенеза и синтезируется в ходе всего роста опухоли.

Бевацизумаб в первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ. Оптимизация стратегии поддерживающего лечения

Бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается в кровотоке с одним из сосудистых эндотелиальных факторов роста, VEGF-A, и блокирует его взаимодействие с VEGFR на клетках эндотелия.

В клиническом исследовании фазы 3 ECOG4599 [1] добавление бевацизумаба к комбинации карбоплатина с паклитакселом в первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ ($n = 878$) достоверно увеличивало все оцениваемые показатели, включая медиану ОВ, медиану ВВП и ЧОО (табл. 10.1), и впервые был преодолен годичный рубеж медианы продолжительности жизни. В подгруппе больных аденокарциномой (68,8%) бевацизумаб обеспечил максимальное (на 3,9 мес) увеличение ОВ по сравнению с одной только химиотерапией: медианы ОВ 14,2 и 10,3 мес соответственно (ОР = 0,69; 95% ДИ 0,58–0,83), годовая ОВ 56,5 и 43,3%, двухлетняя ОВ 27,1 и 16,8%; рис. 10.1 [2]. Клинически значимые кровотечения чаще регистрировались при применении бевацизумаба по сравнению с плацебо (4,4 и

Таблица 10.1. Результаты исследования ECOG 4599 (бевацизумаб в первой линии терапии)

Показатель	Паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб (n = 434)	Паклитаксел + карбоплатин + плацебо (n = 444)	ОР (95% ДИ)	p
Медиана ОВ, мес	12,0	10,3	0,80 (0,68–0,94)	0,003
Медиана ВВП, мес	6,2	4,5	0,66 (0,57–0,77)	< 0,001
ЧОО, %	35	15		< 0,001
Частота кровотечений, %	4,4	0,7		< 0,001

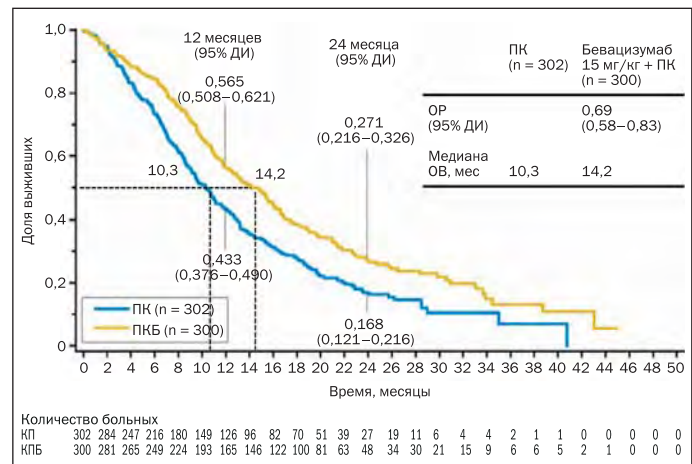


Рис. 10.1. Общая выживаемость пациентов с аденокарциномой в клиническом исследовании ECOG4599 (бевацизумаб в первой линии терапии при неплоскоклеточном НМРЛ). ПК — паклитаксел + карбоплатин; ПКБ — паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб.

0,7% случаев; $p < 0,001$) [1]. Ранее повышение АД в группе бевацизумаба коррелировало с большим выигрышем в выживаемости по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии [3].

Во втором клиническом исследовании фазы 3, AVAiL ($n = 1043$) изучали две схемы дозирования бевацизумаба: 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели и 15 мг/кг 1 раз в 3 недели, в первой линии терапии в сочетании с химиотерапией (комбинация гемцитабина с цисплатином) [4, 5]. Медианы ВВП для групп ХТ + плацебо, ХТ + бевацизумаб в низкой дозе, ХТ + бевацизумаб в высокой дозе составили 6,1, 6,7 и 6,5 мес соответственно, ЧОО — 20,1, 34,1 и 30,4%. Различия в ВВП между группами, получавшими и не получавшей бевацизумаб, были достоверными (для группы ХТ + бевацизумаб 7,5 мг/кг по сравнению с группой ХТ + плацебо ОР = 0,75, $p = 0,003$; для группы ХТ + бевацизумаб 15 мг/кг по сравнению с группой ХТ + плацебо ОР = 0,82, $p = 0,03$), частота НЯ 3 и более степени в этом исследовании была одинаковой [4]. Анализ ОВ не выявил существенных различий между группами [5].

Нерешенным остается вопрос о прогностических маркерах эффективности бевацизумаба. Проведенный дополнительный анализ биомаркеров [6, 7] не выявил каких-либо значимых корреляций между концентрацией ангиогенных факторов и молекул адгезии в плазме крови до начала лечения и его результатами. Аналогичные данные были получены и в других программах. Таким образом, для бевацизумаба пригодных к практи-

ческому использованию биомаркеров на сегодняшний день не обнаружено.

Важным вопросом является определение оптимального режима ХТ у пожилых больных с распространенным НМРЛ. Эффективность комбинированных схем выше, в том числе у пожилых и ослабленных пациентов [8–10], однако они токсичнее монотерапии [10]. В клиническом исследовании фазы 3 65Plus сравнили комбинации пеметрексед + бевацизумаб и пеметрексед + бевацизумаб + карбоплатин в первой линии терапии у пожилых (≥ 65 лет) больных с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ [11]. Достоверных различий в выживаемости не получено, отмечена более высокая ЧОО в группе с тройной комбинацией (44,4%) по сравнению с двойной (31,4%; $p = 0,0343$). Таким образом, при необходимости проведения менее интенсивной платиновой ХТ вариантом выбора может быть назначение пеметрекседа с бевацизумабом.

После проведения 4–6 курсов химиотерапии с бевацизумабом химиотерапию прекращают и продолжают бевацизумаб до прогрессирования заболевания. В клиническом исследовании фазы 3 AVAPERL сравнили эффективность поддерживающей терапии только бевацизумабом и комбинацией бевацизумаба с пеметрекседом после первой линии лечения по схеме цисплатин + пеметрексед + бевацизумаб (табл. 10.2) [12]. При НМРЛ комбинированная поддерживающая терапия по сравнению с одним бевацизумабом достоверно увеличила только ВБП, существенных различий в медианах ОВ не зарегистрировано, поэтому в реальной клинической практике возможно использование и той и другой стратегии.

Таблица 10.2. Результаты исследования AVAPERL (поддерживающая терапия бевацизумабом)

	Б	Б + П	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
ВБП, мес				
От рандомизации	3,7	7,4	0,57 (0,44–0,75)	< 0,0001
От индукции ПБЦ	6,6	10,2	0,58 (0,45–0,76)	< 0,0001
ОВ, мес				
От рандомизации	13,2	17,1	0,87 (0,63–1,21)	< 0,29
От индукции ПБЦ	15,9	19,8	0,88 (0,64–1,22)	< 0,32

Б — бевацизумаб; П — пеметрексед; ПБЦ — пеметрексед + бевацизумаб + цисплатин.

Для более полной оценки роли антиангиогенной терапии при неплоскоклеточном НМРЛ был проведен метаанализ, объединивший результаты 5 клинических исследований бевацизумаба в сочетании с ХТ на основе препаратов платины и включивший 2252 больных [13]. Добавление бевацизумаба к ХТ приводило к значительному увеличению всех показателей эффективности, включая ОВ (ОР = 0,89; 95% ДИ 0,79–0,99, $p = 0,04$), ВБП (ОР 0,73; 95% ДИ 0,66–0,82, $p < 0,00001$) и ЧОО (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,89–2,89, $p < 0,00001$) при

небольшом увеличении токсичности и смертности от лечения.

Важный вопрос — тактика ведения больных после прогрессирования на фоне терапии первой линии с бевацизумабом. При колоректальном раке была показана целесообразность дальнейшего введения препарата со сменой режима ХТ, однако такой подход нельзя распространять на опухоли других локализаций. Результаты клинических исследований неплоскоклеточного НМРЛ ($n = 485$), опубликованные в 2018 г., оказались негативными: продолжение терапии бевацизумабом после прогрессирования заболевания не увеличивало выживаемость; медиана ОВ составляла 11,9 мес по сравнению с 10,2 мес без терапии бевацизумабом (ОР = 0,84; 90% ДИ 0,71–1,00; $p = 0,104$) [14].

Антиангиогенные препараты во второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ: роль и место нинтеданиба

Длительное время возможности второй линии терапии НМРЛ ограничивались всего тремя вариантами: по данным клинических исследований фазы 3 доцетаксел и эрлотиниб достоверно увеличили ОВ по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, а пеметрексед по этому показателю не уступил доцетакселу [15–17]. Однако результаты монотерапии второй линии этими препаратами были весьма скромными (медиана ОВ от 7,0 до 8,3 мес), и появились данные о том, что опухолевая прогрессия может быть связана с активацией различных путей ангиогенеза, опосредованных многочисленными проангиогенными рецепторами. Эти открытия послужили основой для создания нового мультикиназного ингибитора, нинтеданиба (Варгатеф), который блокирует тирозинкиназы рецепторов трех основных сигнальных путей ангиогенеза: пути VEGF (блокада расположенных на клетках эндотелия рецепторов VEGFR1–3 и FGFR 1–3); пути FGF (блокада расположенных на перидитах рецепторов PDGFR α/β); пути PDGF (блокада расположенных на гладкомышечных клетках FGFR1–3 и PDGFR α/β).

В клиническом исследовании фазы 3 LUME-Lang 1 оценили эффективность добавления нинтеданиба к доцетакселу во второй линии лечения НМРЛ стадий IIIB/IV после первой линии ХТ на основе препаратов платины [18]. В исследование были включены 1314 больных, которых рандомизировали по группам терапии нинтеданиб + доцетаксел ($n = 655$) или плацебо + доцетаксел ($n = 659$). При рандомизации осуществляли стратификацию с учетом статуса по ECOG (0/1), гистологического типа опухоли (плоскоклеточный/неплоскоклеточный рак), предшествующей терапии бевацизумабом (да/нет), наличия метастазов в головной мозг (да/нет). Первичной конечной точкой была ВБП по данным независимой оценки, вторичными — ОВ во всей выборке участников исследования, а также в группе больных с аденокарциномой ($n = 658$) и в подгруппе

с аденокарциномой и прогрессированием в течение < 9 мес от начала первой линии терапии.

Нинтеданиб достоверно увеличил медиану ВБП во всей выборке участников (3,4 и 2,7 мес соответственно, $p = 0,0018$), что отмечалось во всех подгруппах независимо от возраста, общего состояния, анамнеза курения, гистологического типа опухоли, наличия метастазов в головном мозге и ответа на первую линию терапии [19]. Анализ ВБП продемонстрировал достоверные преимущества нинтеданиба у больных как с аденокарциномой (медиана ВБП 4,0 и 2,8 мес соответственно, $p = 0,0193$), так и с плоскоклеточным НМРЛ (2,9 и 2,6 мес соответственно, $p = 0,0200$), а также с аденокарциномой и прогрессированием в течение < 9 мес от начала первой линии терапии (табл. 10.3).

Достоверных различий в ОВ для всей выборки участников исследования не зарегистрировано (табл. 10.3), однако в заранее определенных подгруппах нинтеданиб достоверно увеличил продолжительность жизни. Так, для больных с аденокарциномой медиана ОВ в группах нинтеданиба и плацебо составила 12,6 и 10,3 мес соответственно ($p = 0,0359$), показатель годичной ОВ — 52,7 и 44,7%, двухлетней ОВ — 25,7 и 19,1%. Еще больший выигрыш в ОВ нинтеданиб обеспечил у больных с аденокарциномой и агрессивным течением заболевания: при прогрессировании опухоли в течение < 9 мес от начала первой линии ХТ увеличение медианы ОВ в группе нинтеданиба составило 3 мес (10,9 мес по сравнению с 7,9 мес в группе плацебо, $p = 0,0073$,

Таблица 10.3. Результаты исследования LUME-Lung 1 (нинтеданиб во второй линии терапии НМРЛ)

	Нинтеданиб + доцетаксел	Плацебо + доцетаксел	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Вся популяция				
ВБП ¹ , мес	3,4	2,7	0,79 (0,68–0,92)	0,0019
ОВ, мес	10,1	9,1	0,94 (0,83–1,05)	0,2720
Больные с аденокарциномой				
ВБП, мес	4,0	2,8	0,77 (0,62–0,96)	0,0193
ОВ, мес	12,6	10,3	0,83 (0,70–0,99)	0,0359
Больные с аденокарциномой и прогрессированием в течение < 9 мес от начала первой линии химиотерапии				
ВБП, мес	4,2	1,5	0,68 (0,54–0,84)	0,0005
ОВ, мес	10,9	7,9	0,75 (0,60–0,92)	0,0073

1 – независимая оценка.

табл. 10.3, рис. 10.3). Максимальную пользу добавление нинтеданиба принесло больным с рефрактерным течением аденокарциномы (прогрессирование как «наилучший» ответ на фоне ХТ первой линии): медиана ОВ в группах нинтеданиба и плацебо составила 9,8 и 6,3 мес соответственно (увеличение на 3,5 мес, рис. 10.2).

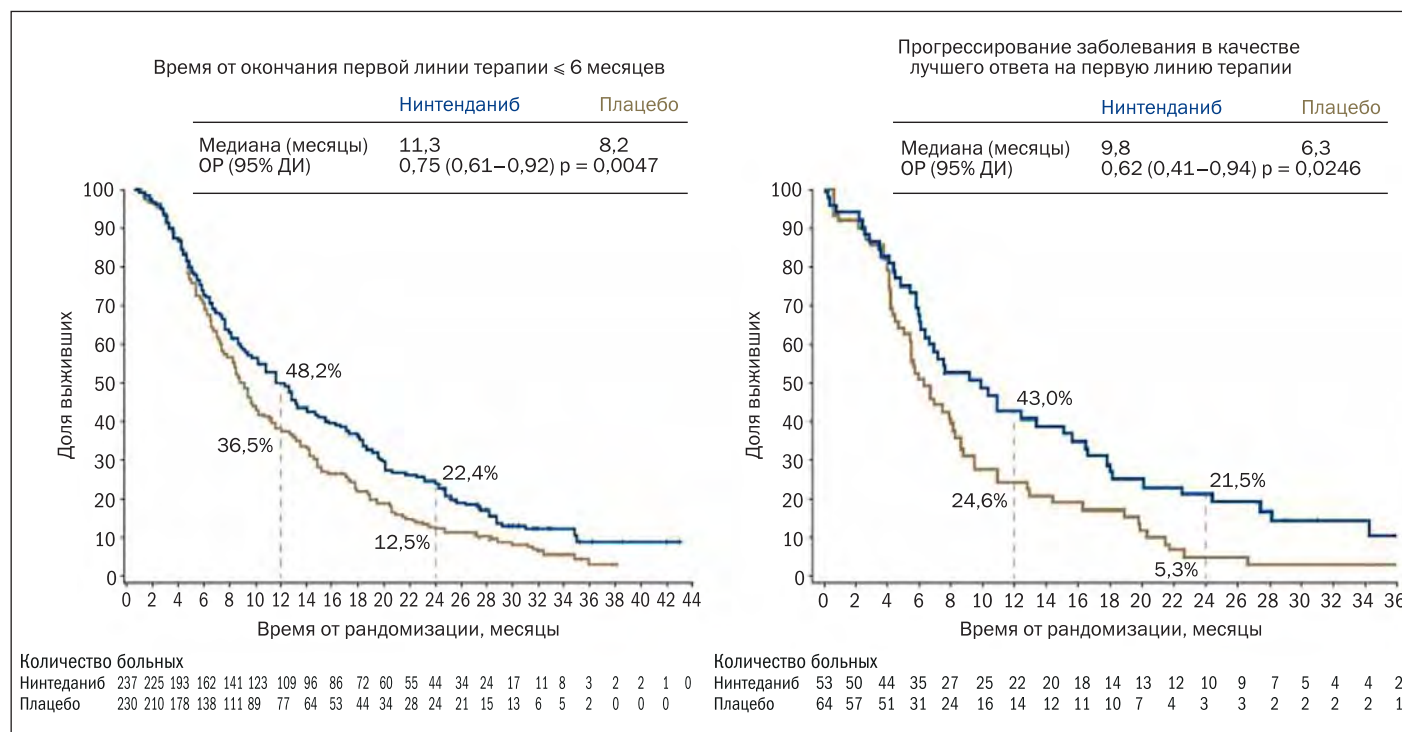


Рис. 10.2. Общая выживаемость больных аденокарциномой с агрессивным течением заболевания: преимущества комбинации с нинтеданибом (исследование LUME-Lung 1) [18].

Преимущество в ОВ не зависело от предшествующего режима ХТ (таксаны или пеметрексед, рис. 10.3). Наибольшее снижение риска смерти отмечено у больных, которые в первой линии терапии получали бевацизумаб (n = 45): медиана ОВ в группе нинтеданиба достигла 14,5 мес, в группе доцетаксела — только 8,7 мес (ОР = 0,61; 95% ДИ 0,31–1,20) [20, 21]. Эти данные в сочетании с отсутствием выигрыша от продолжения терапии бевацизумабом говорят о важности терапии нинтеданибом в данной подгруппе больных.

Анализ непосредственной эффективности лечения показал, что добавление нинтеданиба обеспечило достоверное увеличение частоты контроля заболевания как во всей выборке больных (54,0% по сравнению с 41,3%, ОШ = 1,68; p < 0,0001), так и у больных с аденокарциномой (60,2% по сравнению с 44,0%, ОШ = 1,93; p < 0,0001) [18].

Так как в исследовании LUME-Lung 1 участвовали центры из разных регионов мира, включая и Россию, в дальнейшем был проведен анализ эффективности

нинтеданиба в европейской популяции пациентов (70,4%) [22]. Показано, что нинтеданиб достоверно увеличил ОВ в подгруппе европейских больных с аденокарциномой, максимальный выигрыш от добавления препарата к доцетакселу наблюдался у больных с более агрессивным течением заболевания (табл. 10.4).

Таким образом, во второй линии терапии НМРЛ нинтеданиб в комбинации с доцетакселом приводил к достоверному увеличению ОВ, ВБП и частоты контроля роста опухоли по сравнению с одной ХТ у больных с аденокарциномой, причем наибольшая польза от применения препарата отмечалась при агрессивном течении заболевания и у пациентов, ранее получавших бевацизумаб. Высокая эффективность комбинированной терапии подтверждена при анализе результатов терапии в европейской популяции больных. По итогам исследования LUME-Lung 1 комбинация нинтеданиба с доцетакселом была зарегистрирована для терапии местнораспространенного, метастатического или рецидивирующего НМРЛ (аденокарцинома) после ХТ первой линии.

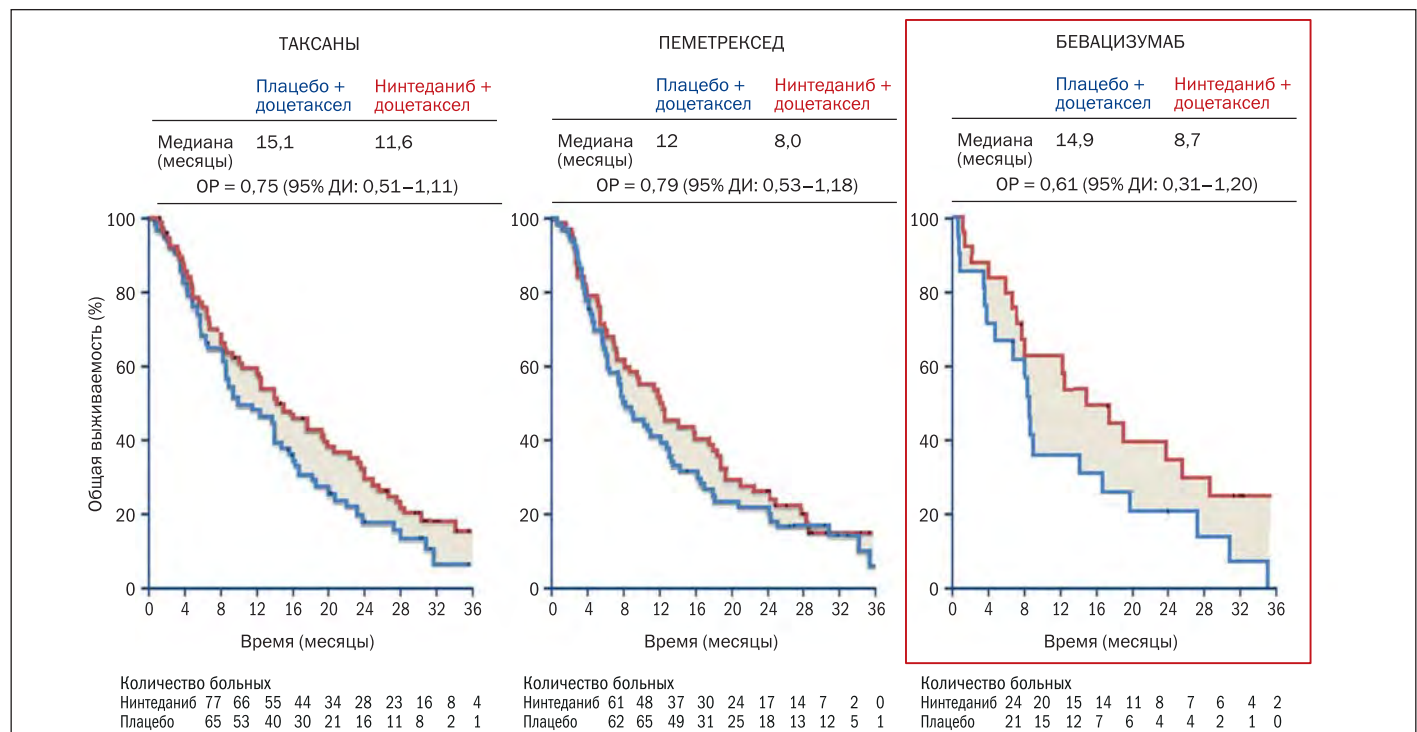


Рис. 10.3. Общая выживаемость в подгруппах с предшествующей терапией таксанами, пеметрекседом, бевацизумабом при применении нинтеданиба (исследование LUME-Lung 1).

Таблица 10.4. Дополнительный анализ исследования LUME-Lung 1: ОВ в группах нинтеданиб + доцетаксел и плацебо + доцетаксел в европейской популяции больных аденокарциномой

	n (%)	ОВ			
		ОР (95 % ДИ)	p	Медиана ОВ (мес), нинтеданиб + доцетаксел	Медиана ОВ (мес), плацебо + доцетаксел
Все пациенты с аденокарциномой	658 (100)	0,83 (0,70–0,99)	0,0359	12,6	10,3
Европейские пациенты с аденокарциномой	463 (70,4)	0,79 (0,65–0,97)	0,0254	13,4	8,7
Европейские пациенты с прогрессированием в первые 9 мес после начала первой линии терапии	271 (41,2)	0,69 (0,53–0,89)	0,0049	11,0	6,9

Сравнительный анализ антиангиогенной и иммунной стратегий во второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ

Варианты иммунной терапии второй линии включают три препарата из группы моноклональных антител к PD1/PD-L1 — ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб, которые достоверно увеличивают ОВ по сравнению с доцетакселом. Прямых сравнений комбинации нинтеданиба с доцетакселом и иммунопрепаратов не проводилось, поэтому мы можем провести только косвенное сопоставление, а также использовать данные метаанализа и программ наблюдения.

По результатам исследования KEYNOTE-010 пембролизумаб был одобрен для второй линии терапии НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 1%; в подгрупповом анализе было показано, что выигрыш в ОВ уменьшается со снижением уровня экспрессии PD-L1 [23]. Ниволумаб одобрен для второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ без определения экспрессии PD-L1 (исследование Checkmate 057), однако, по данным подгруппового анализа, при уровне экспрессии PD-L1 менее 10% ниволумаб не увеличивает ОВ по сравнению с доцетакселом [24]. И наконец, максимальный выигрыш в ОВ по сравнению с доцетакселом при терапии атезолизумабом был отмечен при высоком уровне экспрессии PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках (препарат также одобрен для применения без опреде-

ления экспрессии PD-L1) [25, 26]. Таким образом, эффективность иммунотерапии во второй линии терапии НМРЛ с низким уровнем экспрессии PD-L1 остается спорной. Напротив, эффективность нинтеданиба не зависит от экспрессии PD-L1, а метаанализ, посвященный непрямому сравнению комбинации нинтеданиб + доцетаксел и иммунотерапии во второй линии лечения при аденокарциноме легкого, показал достоверные преимущества нинтеданиба с доцетакселом при низком (до 10%) уровне экспрессии PD-L1 [27].

Существенное влияние на выбор тактики лечения может оказать также анализ особенностей клинического течения заболевания. Показано, что максимальную пользу назначение нинтеданиба приносит больным с более агрессивным течением НМРЛ [18]. Напротив, в подгрупповом анализе исследования Checkmate 057 преимущество ниволумаба по сравнению с доцетакселом в отношении ОВ при более позднем прогрессировании заболевания увеличивалось (рис. 10.4) [28].

Наконец, в крупном ретроспективном исследовании 2018 г. изучили влияние предшествующего приема стероидов на эффективность иммунотерапии при НМРЛ. Если больные по каким-либо причинам до начала терапии антителами к PD1/PD-L1 получали стероиды в дозе ≥ 10 мг в сутки, то показатели ЧОО, ВБП и ОВ при иммунотерапии были ниже [29]. Таким образом, в этой группе назначение нинтеданиба с доцетакселом также может быть предпочтительным.

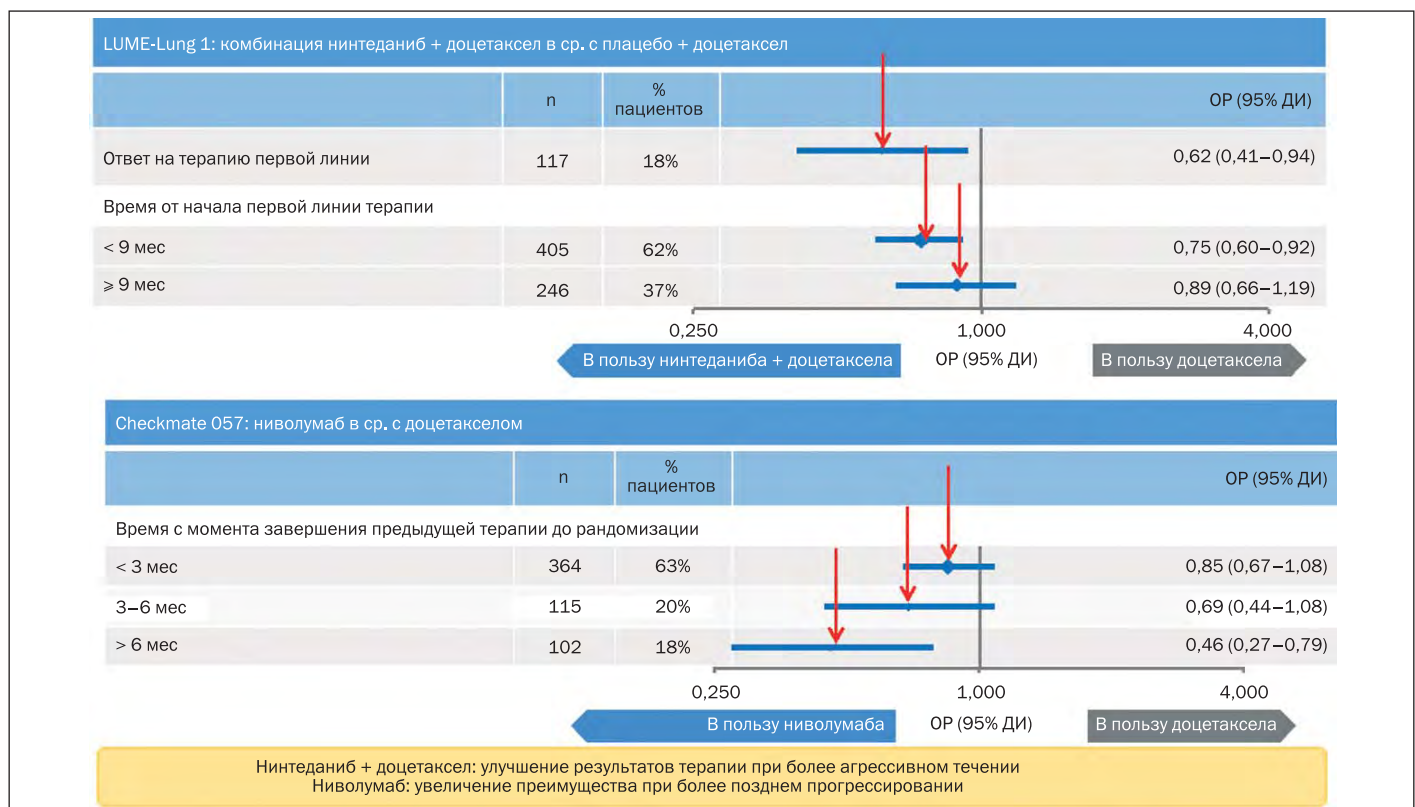


Рис. 10.4. Непрямое сравнение результатов антиангиогенной терапии и иммунотерапии во второй линии терапии НМРЛ.

Эффективность нинтеданиба после иммунотерапии при неплоскоклеточном НМРЛ

Эффективность комбинации нинтеданиба с доцетакселом после одобрения моноклональных антител к PD1 для применения во второй линии терапии НМРЛ оценивали в наблюдательных программах. В испанское исследование по оценке эффективности антиангиогенной терапии и иммунотерапии при аденокарциноме легкого было включено 390 больных после одной и более линии платиносодержащей ХТ [30]. Небольшая подгруппа из 11 пациентов во второй линии терапии получала ингибиторы иммунных контрольных точек, при прогрессировании их переводили на комбинацию нинтеданиба с доцетакселом (82% больных в этой подгруппе имели неблагоприятное и 36% — рефрактерное течение заболевания). ЧОО на иммунотерапии во второй линии терапии составляла 18% и была ниже, чем в случае комбинации нинтеданиба с доцетакселом в третьей линии (36%); при иммунотерапии была также ниже частота контроля заболевания (ЧКЗ) (45 и 82% соответственно) и медиана ВБП (2,3 и 3,2 мес), рис. 10.5. Медиана ОВ в третьей линии терапии для комбинации нинтеданиб/доцетаксел составила 7,7 мес, а суммарно после второй и третьей линии терапии (иммунотерапия, затем нинтеданиб с доцетакселом) достигла 12,4 мес. Авторы делают вывод о высокой эффективности комбинации нинтеданиба с доцетакселом при прогрессировании после платиносодержащего дуплета и иммунотерапии, а также о важности учета анамнеза и целесообразности назначения нинтеданиба с доцетакселом во второй линии терапии при агрессивном течении НМРЛ.

Еще в одном наблюдательном исследовании VARGADO [31] оценивали исходы у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого, получавших нинтеданиб в сочетании с доцетакселом при прогрессировании заболевания после предшествующей терапии. Первоначально в исследование включали пациентов после стандартной платиносодержащей ХТ первой

линии (когорта А), после одобрения иммунотерапии во второй линии был начат набор в когорту В, получавшую нинтеданиб/доцетаксел после ХТ и затем иммунотерапии (n = 32, из них 9 больных в первой линии получали бевацизумаб). По оценке исследователей, назначение нинтеданиба с доцетакселом после платиносодержащей ХТ и затем иммунотерапии обеспечило впечатляющую для третьей линии лечения НМРЛ медиану ВБП, равную 7,1 мес (95% ДИ 2,9–8,2 мес), рис. 10.6.

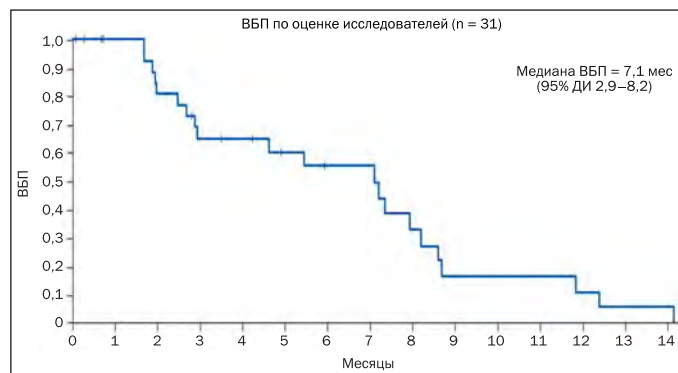


Рис. 10.6. ВБП при комбинации нинтеданиб + доцетаксел в третьей линии терапии после комбинированной ХТ и ингибиторов иммунных контрольных [31].

В целом результаты двух наблюдательных программ говорят о том, что последовательная терапия аденокарциномы легкого без драйверных мутаций сначала препаратами для ХТ на основе платины, потом иммунными препаратами, а затем комбинацией нинтеданиб + доцетаксел позволила достигнуть ОВ, составляющей от 8,8 до 28,4 мес. Нинтеданиб в сочетании с доцетакселом продемонстрировал клинически значимую эффективность и приемлемый профиль безопасности при распространенной аденокарциноме легкого после ХТ и терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Консенсус испанских экспертов в 2019 г. рекомендовал комбинацию нинтеданиб/доцетаксел при аденокарци-

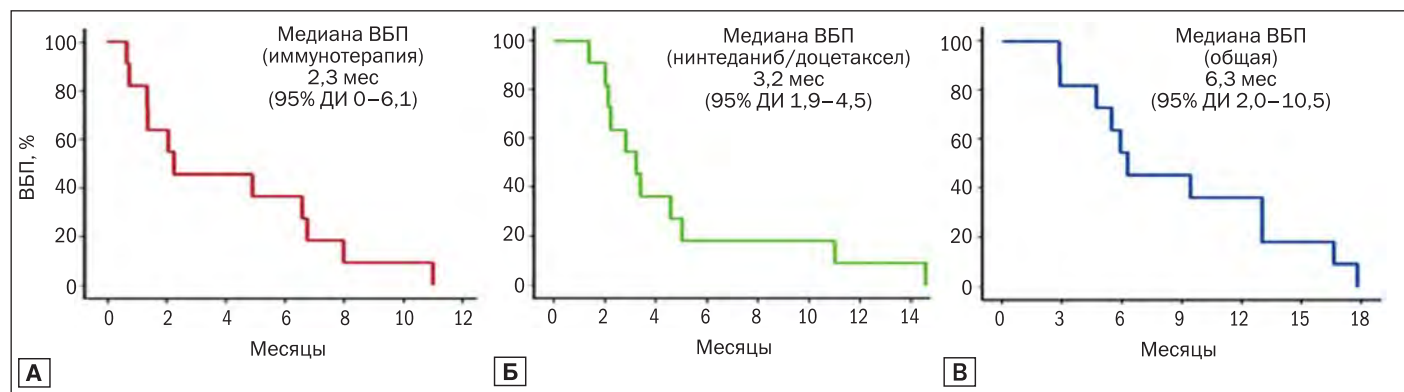


Рис. 10.5. ВБП в случае иммунотерапии во второй линии и комбинации нинтеданиб/доцетаксел в третьей линии.

номе легкого с прогрессированием после иммунотерапии [32].

Ранее в подгрупповых анализах и метаанализах было подтверждено отсутствие выигрыша в выживаемости при использовании во второй линии терапии у больных аденокарциномой легкого с наличием драйверных мутаций иммунных препаратов по сравнению с доцетакселом. В корейском наблюдательном исследовании оценили эффективность комбинации нинтеданиб + доцетаксел у 62 больных с аденокарциномой легкого, которые получали интенсивное предшествующее лечение (38,7% больных ранее получили 4 и более линий терапии); у 28 больных имелись мутации EGFR и наблюдалось прогрессирование после таргетной терапии. Медианы ВВП и ОВ для всей выборки больных составили 3,9 и 11,7 мес соответственно, медиана ВВП у больных с мутациями EGFR достигла 5,9 мес по сравнению с 3,6 мес при отсутствии таких мутаций. Авторы делают вывод, что комбинация нинтеданиба с доцетакселом может быть вариантом выбора при наличии мутаций EGFR [33].

Основные положения

- Блокада ангиогенеза является значимым вариантом при лечении распространенной/метастатической аденокарциномы легкого.
- Включение бевацизумаба в схемы комбинированной ХТ первой линии с дальнейшим использованием в качестве поддерживающей терапии улучшает клинические исходы.
- Комбинация нинтеданиба с доцетакселом является эффективным вариантом второй линии терапии, при этом максимальную пользу она приносит при более агрессивном течении заболевания.
- При выборе между антиангиогенной терапией и иммунотерапией назначение комбинации нинтеданиба с доцетакселом может быть предпочтительным у больных с рефрактерным течением НМРЛ, низким уровнем или отсутствием экспрессии PD-L1, наличием драйверных мутаций, а также в случае предшествующей терапии стероидами.
- В наблюдательных исследованиях была показана высокая эффективность комбинации нинтеданиба с доцетакселом при прогрессировании после иммунной терапии.

Литература

1. Sandler A., Gray R., Perry M. C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542–2550.
2. Sandler A., Yi J., Dahlberg S. et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1416–1423. doi:10.1097/JTO.0b013e3181da36f4.

3. Dahlberg S. E., Sandler A. B., Brahmer J. R. et al. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol* 2010; 28:949–954. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4482
4. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P. et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27:1227–1234.
5. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P. et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol* 2010; 21:1804–1809.
6. Dowlati A., Gray R., Sandler A. B. et al. Cell adhesion molecules, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy with or without bevacizumab — an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2008; 14:1407–1412.
7. Reck M., de Haas S.L., Evers S.E. et al. Analysis of biomarkers in the avail phase III randomised study of first-line bevacizumab with cisplatin-gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5(Suppl 1):abstr 134O.
8. Pallis A. G., Agelaki S., Agelidou A. et al. A randomized phase III study of the docetaxel/carboplatin combination versus docetaxel single-agent as second line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010; 10:633.
9. Morabito A, Gebbia V, Cinieri S et al. Randomized phase III trial of gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine alone in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and a performance status (PS) 2: CAPPA-2 study. *J Clin Oncol* 2013; 13(Suppl):abstr 8066.
10. Quoix EA, Oster J., Lebitasy V. et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT'0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(18S, part II):946s (abstr 2).
11. Schuette W., Nagel S., Schneider C. P. 65 plus: a randomized phase III trial of pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed, bevacizumab and carboplatin as first-line treatment for elderly patients with advanced nonsquamous, non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl):abstr 8013.
12. Barlesi F., Scherpereel A., Gorbunova V. et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014; 25:1044–1052.
13. Lima A. B., Macedo L. T., Sasse A. D. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e22681. doi:10.1371/journal.pone.0022681.
14. Gridelli C., de Castro Carpeno J., Dingemans A. C. et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard-of-care treatment beyond disease progression in patients with advanced non-small cell lung cancer: the AvaALL Randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4:e183486. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3486.
15. Shepherd F. A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in pati-

- ents with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2095–2103.
16. Hanna N., Shepherd F. A., Fossella F. V. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589–1597.
 17. Shepherd F. A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123–132.
 18. Reck M., Kaiser R., Mellempgaard A. et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:143–155.
 19. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A et al. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl):abstr LBA8011.
 20. Krzakowski M, Mellempgaard A, Orlov S. et al. Prior taxane use in the LUME-Lung 1 phase III trial and the effect on outcome following 2nd-line treatment with nintedanib (BIBF 1120) and docetaxel in patients with advanced NSCLC [abstr no. 473P]. *Ann Oncol* 2014; 25(suppl 4):iv158.
 21. Mellempgaard A, Orlov S., Krzakowski M et al. Effect of nintedanib (BIBF 1120) combined with standard 2nd-line docetaxel in NSCLC patients who received prior pemetrexed in LUME-Lung 1: a randomized, placebo-controlled phase III trial [abstr no. 471P]. *Ann Oncol* 2014; 25(suppl 4):iv157.
 22. 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): abstr 1276P.
 23. Herbst R.S., Baas H., Kim D-W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1540–1550.
 24. Paz-Ares L., Horn L., Borghaei H. et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33(suppl):abstr LBA109.
 25. Barlesi F., Park K., Ciardiello F. et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 6): abstr. LBA44.
 26. Rittmeyer, Barlesi F., Waterkamp D. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389:255–265.
 27. Popat S., Mellerngaard A., Reck M. et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a network meta-analysis vs new therapeutic options. *Future Oncol* 2017; 13:1159–1171.
 28. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627–1639.
 29. Arbour K. C., Mezquita L., Long N. et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:2872–2878.
 30. Corral J., Majem M., Rodriguez-Abreu D. et al. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. *Clin Transl Oncol* 2019; 21:1270–1279. doi: 10.1007/s12094-019-02053-7
 31. Grohé C., Gleiber W., Haas S. et al. Efficacy and safety of nintedanib + docetaxel in lung adenocarcinoma patients (pts) following treatment with immune checkpoint inhibitors: updated results of the ongoing non-interventional study VARGADO (NCT02392455). *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl 5): v602–v660.
 32. Isla D, de Castro J, Garcia-Camelo R et al. Treatment options beyond immunotherapy in patients with wild-type lung adenocarcinoma: a Delphi consensus. *Clin Transl Oncol* 2019. doi: 10.1007/s12094-019-02191-y
 33. Hong S., An H.J., Kim K.H. et al. Impact of EGFR mutation on clinical outcome of nintedanib plus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer from the Korean Named Patient Program. *Oncology* 2019; 96(1):51–58.

Л. В. Лактионова, К. А. Саранцева, Д. И. Юдин

Иммуноонкология: механизмы, основы, подходы

Современная иммунотерапия воздействует на механизмы регуляции иммунного ответа на опухоль. Иммунная система играет важнейшую роль в борьбе со злокачественными новообразованиями и может уничтожать опухолевые клетки с помощью различных механизмов. Иммунный ответ на опухоль формируется под влиянием множества факторов, таких как: антигенные особенности опухоли, состояние и функционирование врожденного и адаптивного иммунитета, влияние микроокружения опухоли. Основная роль в борьбе с опухолью принадлежит адаптивной иммунной системе, анатомической составляющей которой является лимфатическая система, а главными действующими факторами — популяции Т- и В-лимфоцитов [1, 2] (рис. 11.1).

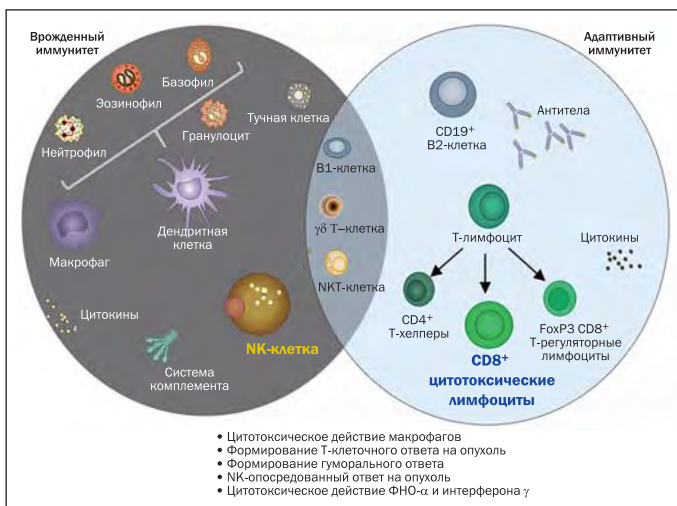


Рис. 11.1. Некоторые механизмы борьбы с опухолью.

Взаимоотношения иммунной системы и опухоли рассматриваются сегодня в рамках модели иммуноредактирования (Schreiber R. D., 2001): 1-й этап — элиминация, когда иммунная система контролирует развитие опухоли, 2-й этап — равновесие, когда воздействие иммунной системы на опухоль позволяет сдерживать прогрессирование, 3-й этап — ускользание, когда влияние иммунной системы ослабляется и опухоль активно растет и прогрессирует [3] (рис. 11.2).

Цикл «опухоль—иммунитет» отражает основные этапы формирования и реализации Т-клеточно опосредованного иммунного ответа [4] (рис. 11.3). Полноценное формирование адаптивных клеточных реакций с учетом множественных механизмов уничтожения «чужого» позволяет предполагать эффективный контроль опухолевого процесса.

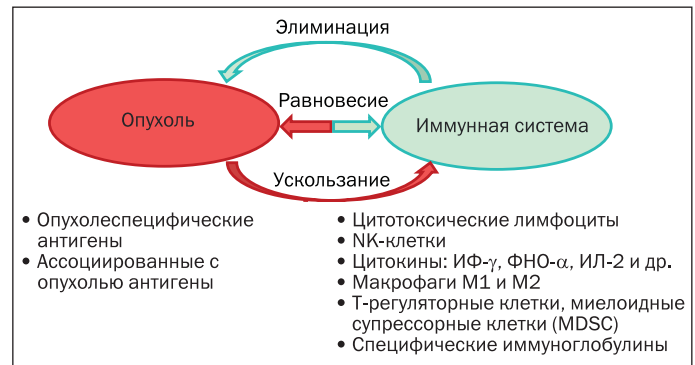


Рис. 11.2. Взаимоотношения иммунной системы и опухоли. Модель иммуноредактирования.

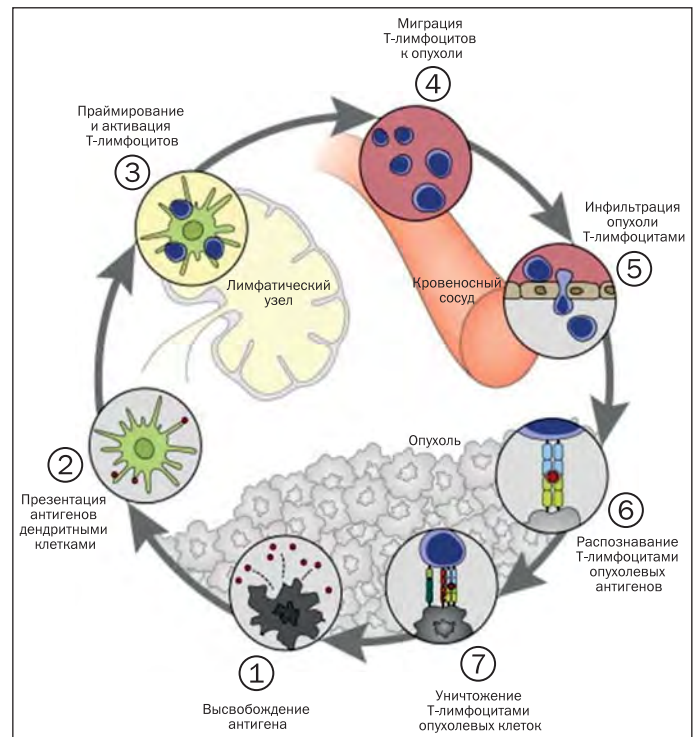


Рис. 11.3. Этапы формирования и реализации иммунного противоопухолевого ответа (согласно [4]).

Опухоли эффективно подавляют иммунные реакции путем активации супрессивных регуляторных путей — иммунных контрольных точек (checkpoints), которые связаны с иммунным гомеостазом, или путем использования механизмов, которые позволяют опухолевым клеткам активно избегать обнаружения [5–7]. Ряд свойств опухоли: низкая иммуногенность, антигенная модуляция, образование комплексных антигенов, утрата молекул HLA I класса и т. д. — препятству-

ют формированию адекватного Т-клеточного ответа [6, 12]. На этапах антигенпрезентации, формирования и регуляции специфического ответа опухоль формирует особое микроокружение с преобладанием супрессивных факторов и использует механизмы, подавляющие эффективную работу адаптивного иммунитета [8] (рис. 11.4).

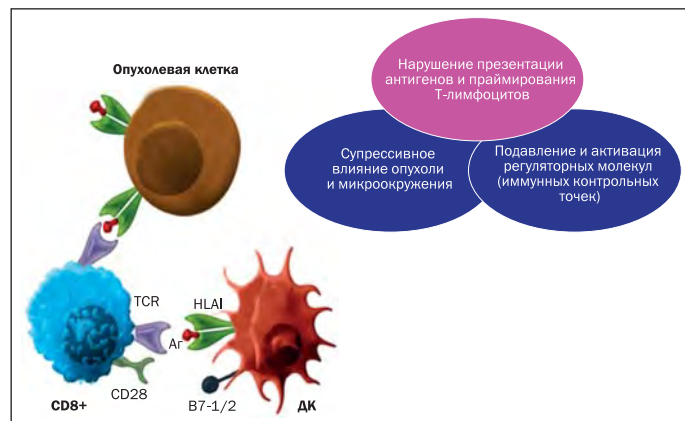


Рис. 11.4. Механизмы резистентности опухоли. Нарушение презентации антигенов и праймирования Т-лимфоцитов. Аг — антиген; ДК — дендритная клетка.

Опухолевое микроокружение зачастую способствует выживанию и прогрессированию опухоли, одновременно вызывая выраженное нарушение иммунной функции в силу повышенного уровня гуморальных и клеточных факторов, ингибирующих эффекторную клетку. Регуляторные Т-лимфоциты (Т-рег), миелоидные супрессорные клетки (MDSC), ассоциированные с опухолью макрофаги способствуют выживанию и пролиферации опухолевых клеток, тормозят работу цитотоксических лимфоцитов [9] (рис. 11.5).

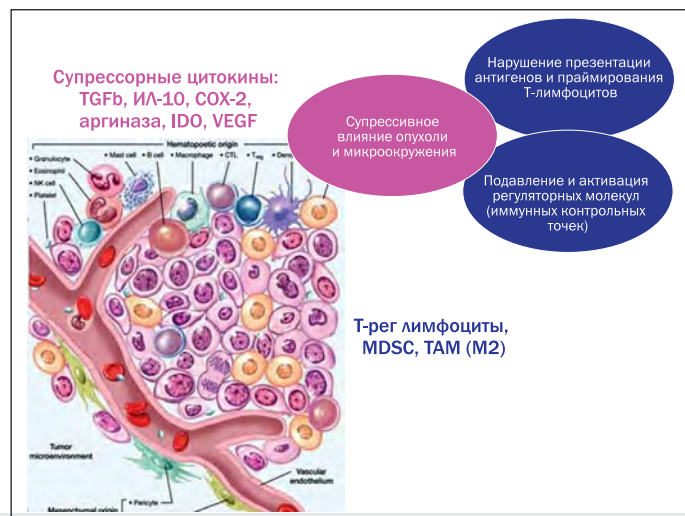


Рис. 11.5. Механизмы резистентности опухоли. Супрессивное влияние опухоли и микроокружения.

Т-клеточный ответ контролируется множественными рецепторами: тогда как костимулирующие рецепторы обеспечивают оптимальную активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, коингибиторы или рецепторы иммунных контрольных точек ослабляют эффекторный Т-клеточный ответ, чтобы предотвратить иммунопатологию или аутоиммунные реакции. Помимо экспрессии на эффекторных Т-лимфоцитах, они экспрессируются также на регуляторных Т-лимфоцитах, где выполняют супрессорную функцию, усиливая контроль иммунного ответа [10].

Ускользание опухоли от иммунной системы происходит также вследствие нарушения взаимодействий костимулирующих и активирующих рецепторов из-за экспрессии опухолевыми клетками блокирующих лигандов (рис. 11.6). Два таких иммунных регулятора, цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA4) и рецептор программированной гибели клеток PD-1, привлекают наибольшее внимание вследствие наличия соответствующих терапевтических подходов. CTLA4 является супрессором активации Т-лимфоцитов, конкурируя с костимулирующей молекулой CD28 в процессе связывания с совместно используемыми лигандами CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2). Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов при активации или пролиферации и связывается с одним из двух лигандов, PD-L1 или PD-L2. Связывание PD-L1 или PD-L2 с PD-1 обеспечивает ингибирующий сигнал, который снижает активность Т-лимфоцитов [10].

Иммунотерапия с использованием антител к CTLA4 и PD-L1/PD-1 является эффективным терапевтическим подходом при различных онкологических заболеваниях. Но несмотря на клинический успех этих препаратов только у части больных развивается длительный ответ, что делает необходимым более глубокое изучение системы противоопухолевого иммунитета и поиск новых подходов, в том числе комбинирование иммунных препаратов друг с другом и сочетание иммунотерапии с другими методами: химиотерапией, лучевой терапией, хирургическим лечением.

Механизмы, лежащие в основе иммунотерапии злокачественных опухолей, значительно отличаются от других подходов к лечению онкологических заболеваний. В отличие от химиотерапии или таргетной терапии, иммунотерапия при онкологических заболеваниях опирается на обеспечение противоопухолевого ответа, который является динамичным процессом. На иммунитет влияет сложный комплекс факторов, обусловленных опухолью, индивидуальными особенностями больного и окружающей среды, которые определяют силу и сроки противоопухолевого ответа (рис. 11.7).

В клинических исследованиях при изучении гистологического материала (биопсии опухоли) определены три основных фенотипа/профиля, которые коррелируют с ответом на терапию антителами к PD-L1/PD-1 [11–13].

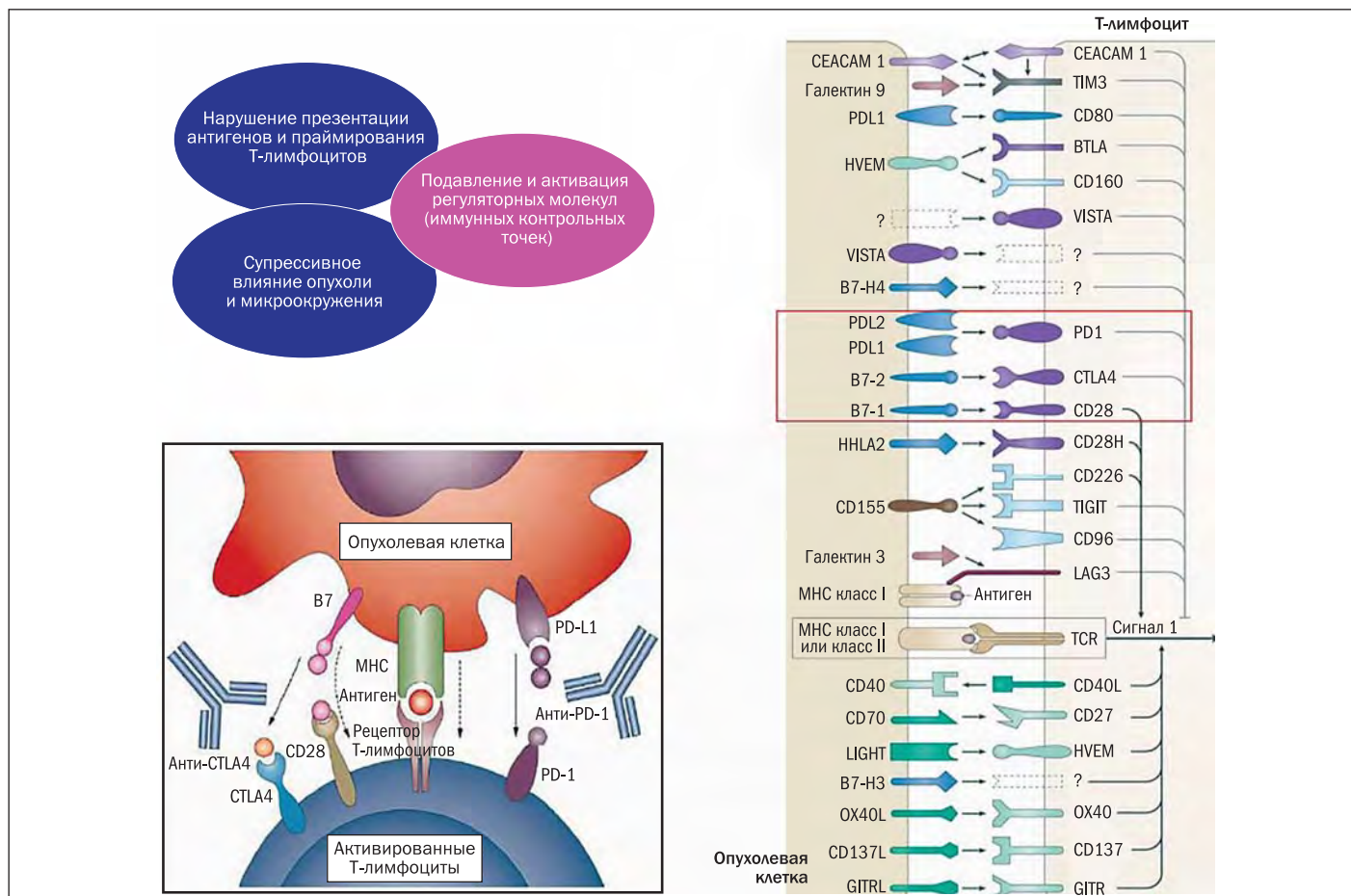


Рис. 11.6. Механизмы регуляции адаптивного иммунного ответа. Регулирование функции Т-лимфоцитов.



Рис. 11.7. Иммунные фенотипы и этапы противоопухолевого иммунитета.

Первый профиль — фенотип «иммунной пустыни», характеризуется дефицитом Т-лимфоцитов как в паренхиме, так и в строме опухоли [11–14]. Общей особенностью этого профиля является наличие невоспалительного микроокружения опухоли с небольшим количеством или отсутствием CD8+ Т-лимфоцитов; подобные опухоли редко реагируют на терапию анти-PD-L1/PD-1 препаратами [13]. Второй профиль — фенотип со стромально-ассоциированными лимфоцитами («исключенный из иммунитета»), который характеризуется наличием значительного числа иммунных клеток в опухоли, которые не проникают в паренхиму и находятся в окружающей строме [11, 13, 18, 19]. После лечения анти-PD-L1/PD-1 препаратами стромально-ассоциированные Т-лимфоциты могут продемонстрировать признаки активации и пролиферации, но не инфильтрации, и клинического ответа не наблюдается. Фенотип «иммунной пустыни» и фенотип «исключенный из иммунитета» можно рассматривать, как невоспалительные опухоли.

Третий профиль — «иммуновоспалительный фенотип» — характеризуется наличием в паренхиме опухолей CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также миелоидных и моноцитарных клеток, провоспалительных и эффекторных цитокинов [13, 15, 16]. Этот профиль предполагает наличие противоопухолевого иммунного ответа, который, вероятно, был подавлен иммуносупрессивными факторами в опухоли. Действительно, клинический ответ на терапию анти-PD-L1/PD-1 препаратами чаще всего наблюдается у больных с «иммуновоспалительными» опухолями [13, 16, 17], однако наблюдается не всегда, поскольку инфильтрация иммунными клетками опухоли необходима, но не на 100% обеспечивает иммунный ответ.

В контексте цикла «опухоль—иммунитет» эти факторы в совокупности определяют индивидуальный иммунологический статус больного и могут иметь прогностическое значение при индивидуальном подборе иммунотерапии.

Темпы клинических исследований в области иммунотерапии злокачественных опухолей на сегодняшний день превосходят возможности базовых понятий фундаментальной науки. Однако эта ситуация создала возможность синергичного объединения возникающих научных и клинических идей, что может не только пополнить наши знания об основных клеточных механизмах противоопухолевого иммунитета, но поможет также идентифицировать новые мишени для будущих клинических исследований и разработать схемы для выбора методов терапии на индивидуальной основе [11].

Основные положения

- Иммунитет является мощной многоуровневой системой, которая играет важную роль в патогенезе любого заболевания человека.
- Так называемые «checkpoints», контрольные точки иммунитета, осуществляющие блокирующее влияние, являются важными механизмами регуляции адаптивного иммунного ответа и точками воздействия новых иммунотерапевтических препаратов.
- Применение препаратов, модулирующих функции Т-лимфоцитов через рецепторные взаимодействия, позволяет предотвратить нарушение иммунологической защиты и «ускользание» опухоли от иммунологического надзора.
- Несмотря на клинический успех антител, длительный ответ на эти препараты наблюдается лишь у части больных, что делает необходимым более глубокое изучение системы противоопухолевого иммунитета и поиск новых подходов, в том числе комбинирование иммунных препаратов друг с другом и сочетание иммунотерапии с другими методами: химиотерапией, лучевой терапией, хирургическим лечением.
- Поиск прогностических факторов эффективности иммунных препаратов и изучение клеточных механизмов противоопухолевого иммунитета являются важнейшими задачами современной онкоиммунологии.

Отбор пациентов для иммунотерапии

Одним из важнейших направлений в иммунотерапии является поиск прогностических факторов эффективности терапии, которые помогли бы выделить группу больных, которым такое лечение принесет наибольшую пользу.

Поскольку регуляторный путь PD-1 предположительно является ключевым механизмом иммунного ускользания опухоли в подгруппе больных НМРЛ, уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках или на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, определенный посредством иммуногистохимического окрашивания (ИГХ) был предложен как возможный прогностический биомаркер. Между тем существует целый ряд важных ограничений, которые необходимо преодолеть перед использованием PD-L1 в качестве биомаркера:

- В настоящий момент существует несколько систем для определения уровня экспрессии PD-L1 и различные антитела к ним: Ventana SP142, Ventana SP263, Dako 22C3 и Dako 28-8. В исследовании Bluepoint был сделан вывод о сравнимой эффективности всех представленных систем, но вопрос стандартизации метода пока не решен.
- Уровень экспрессии может меняться в процессе развития опухоли, а также в ответ на проводимое лечение, он зависит от гистологического типа опухоли, местонахождения (опухоль или циркулирующие опухолевые клетки, первичная опухоль или метастатический очаг), «свежести» гистологического блока. Даже в пределах одной опухоли степень экспрессии может быть различной.

- Уровень экспрессии более 50% является наиболее благоприятным для назначения иммунотерапии, однако и при более низких уровнях отмечены длительные ответы на лечение (рис. 11.8).

Вследствие неоднозначности уровня экспрессии PD-L1 как возможного прогностического фактора эффективности наблюдается значительный интерес к выявлению других прогностических биомаркеров. Среди вариантов рассматривают:

- микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI);
- уровень мутационной нагрузки (tumor mutational burden, TMB);
- статус курения — косвенный признак высокой мутационной нагрузки.

Одним из ключевых моментов является тщательный отбор больных для перед началом иммунотерапии (рис. 11.9).

Факторами возможной неэффективности терапии и высокого риска побочных эффектов являются:

1. Вовлеченность в опухолевой процесс полых органов, крупных и магистральных сосудов. В случае развития выраженного ответа больной может погибнуть не от основного заболевания, а от кровотечения или перфорации полого органа и связанных с ними осложнений.

2. Наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания либо подозрение на имеющийся аутоиммунный процесс.

3. Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 недель. Это связано в первую очередь с тем, что эффект иммунотерапии полностью реализуется лишь через 2–3 месяца после начала терапии.

4. Плохое соматическое состояние больного (показатель по шкале ECOG 2 и более) и наличие выраженной сопутствующей патологии: такие больные редко доживают до момента реализации эффекта иммунотерапии. Стоит отметить, что пожилой и старческий возраст по градации ВОЗ сам по себе не является противопоказанием к иммунотерапии, а в ряде случаев именно

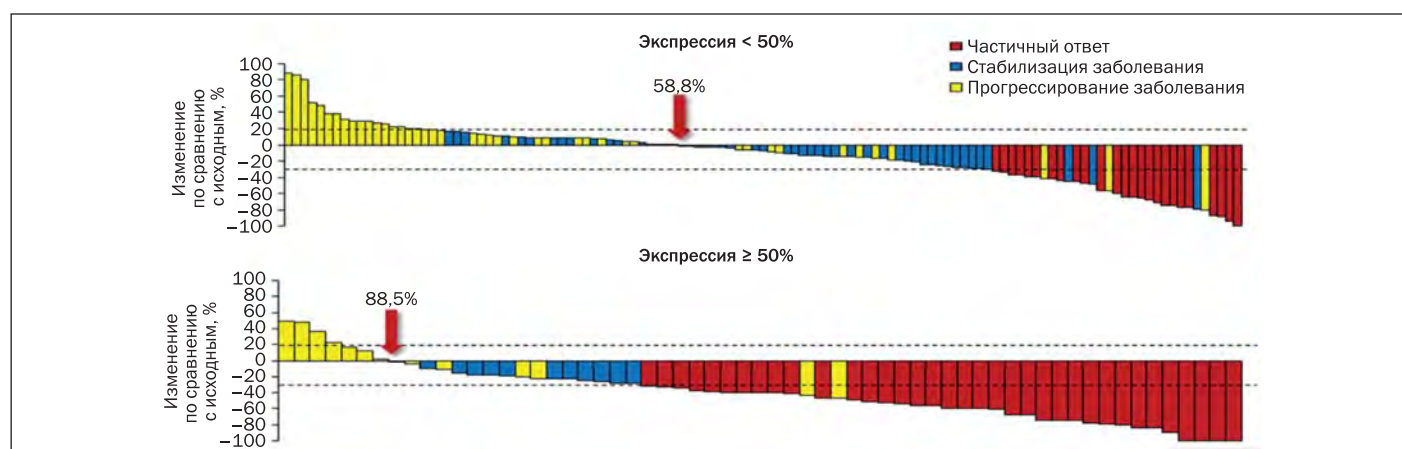


Рис. 11.8. Исследование KEYNOTE-001: максимальное изменение размеров целевых очагов по сравнению с исходным в группах с различным уровнем экспрессии PD-L1.



Рис. 11.9. Критерии отбора больных для иммунотерапии.

иммунотерапия будет являться оптимальным решением для таких больных.

5. Низкая приверженность к лечению, отсутствие контакта с лечащим врачом, недооценка больным тяжести своего состояния, несвоевременное или искаженное предоставление врачу информации о нем может привести к фатальным последствиям.

Вторая и последующие линии терапии НМРЛ

Исторически сложилось так, что в первых исследованиях иммунотерапия изучалась именно в качестве второй линии терапии. В 2019 г. в России зарегистрированы два анти-PD1 и один анти PD-L1 препарат в качестве иммунотерапии второй линии: пембролизумаб (препарат Кейтруда, МК 3475; «Мерк Шарп и Доуме», США), ниволумаб (препарат Опдиво, BMS-936558; «Бристол-Майерс Сквибб», США) и атезолизумаб (препарат Тецентрик, «Хоффманн ля Рош», Швейцария).

Ключевые исследования, посвященные второй линии терапии при НМРЛ, представлены в табл. 11.1.

Таблица 11.1. Ключевые исследования иммунотерапии во второй линии терапии [20–22]

	Checkmate-017 N = 272	Checkmate-057 N = 582	KEYNOTE-010 N = 1034	ОАК N = 850
Ветви исследования	Ниволумаб, 3 мг/кг 1 раз в 2 недели n = 135 Доцетаксел, 75 мг/м ² 1 раз в 3 недели n = 137	Ниволумаб, 3 мг/кг 1 раз в 2 недели n = 292 Доцетаксел, 75 мг/м ² 1 раз в 3 недели n = 290	Пембролизумаб, 2 мг/кг 1 раз в 3 недели n = 344 Доцетаксел, 75 мг/м ² 1 раз в 3 недели n = 290	Атезолизумаб, 1200 мг 1 раз в 3 недели n = 425 Доцетаксел, 75 мг/м ² 1 раз в 3 недели n = 290
Ключевые критерии	Плоскоклеточный рак IIIВ/IV стадия НМРЛ Предшествующее лечение препаратами платины	Неплоскоклеточный рак	НМРЛ Прогрессирование после > 1 линии ХТ Экспрессия PD-L1 > 1%	Метастатический НМРЛ Прогрессирование после схемы ХТ на основе препаратов платины
Первичные точки	ОВ		ВБП и ОВ	ОВ

Основанием для регистрации **ниволумаба** послужили результаты двух важнейших исследований: CheckMate-017 (больные плоскоклеточным НМРЛ) и CheckMate-057 (больные неплоскоклеточным НМРЛ).

В международном рандомизированном исследовании CheckMate-017 показано однозначное преимущество ниволумаба над доцетакселом в отношении общей выживаемости (ОР 0,59; 95% ДИ 0,44–0,79; $p = 0,00025$) (рис. 11.10). Частота объективного ответа составила 20% для группы ниволумаба и 9% для группы доцетаксела ($p = 0,0083$).

Проанализировав эффективность ниволумаба в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, исследователи пришли к выводу, что он эффективен практически во всех случаях (рис. 11.11).

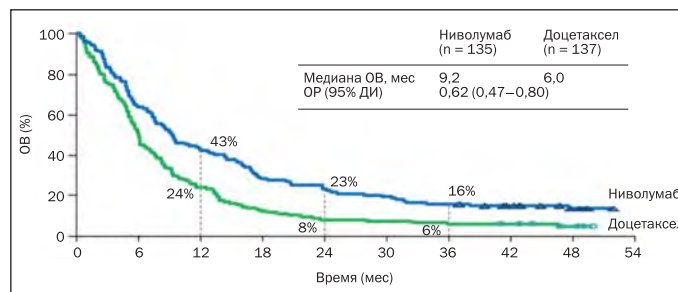


Рис. 11.10. Исследование CheckMate-017: статистически значимое увеличение ОВ при назначении ниволумаба по сравнению с доцетакселом (плоскоклеточный рак легкого) [20].

Исследование CheckMate-057 было прекращено при предварительно запланированном промежуточном анализе, когда стало понятно, что разница в ОВ между двумя группами стала критической (рис. 11.12). Медиана ОВ составила 12,2 мес в группе ниволумаба и 9,4 мес в группе доцетаксела со снижением риска смерти на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,59–0,89; $p = 0,0015$). Ниволу-

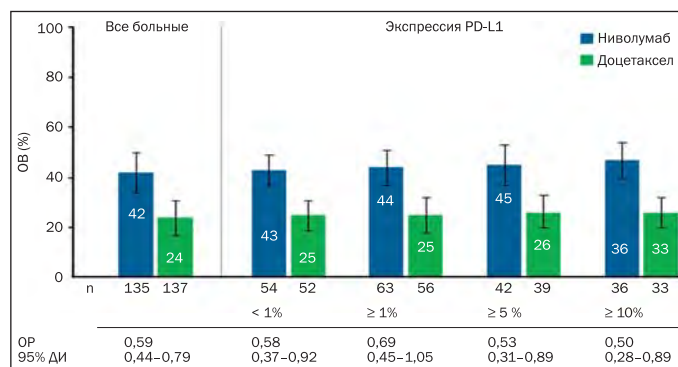


Рис. 11.11. Эффективность ниволумаба не зависит от экспрессии PD-L1 [23].

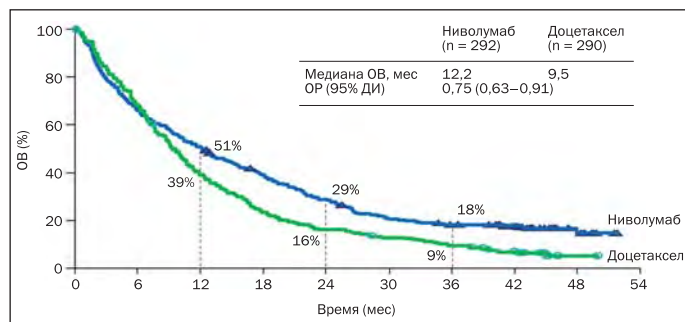


Рис. 11.12. Исследование CheckMate-057: статистически значимое увеличение ОВ при назначении ниволюмаба по сравнению с доцетакселом (неплоскоклеточный рак легкого) [20].

маб также статистически значимо улучшал ЧОО (19,2% в сравнении с 12,4% в группе доцетаксела, $p = 0,0246$).

Анализ по подгруппам в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 на мембранах опухолевых клеток ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$) продемонстрировал преимущество иммунотерапии по сравнению с доцетакселом на всех уровнях и подтвердил выводы исследования CheckMate-017.

Пембролизумаб (моноклональное антитело, блокирующее PD-1) зарегистрирован в России в 2016 г. в качестве иммунотерапии первой линии при наличии высокого уровня экспрессии PD-L1 (более 50%), а также в качестве терапии второй линии при диссеминированном НМРЛ, прогрессирувавшем на фоне предшествующей платиносодержащей химиотерапии. В базовом исследовании KEYNOTE-010 фазы 2/3 медиана ОВ в группах пембролизумаба была выше, чем в группе доцетаксела (в группе пембролизумаба 2 мг/кг — 10,4 мес, в группе пембролизумаба 10 мг/кг — 12,7 мес, в группе доцетаксела — 8,5 мес). При этом эффективность пем-

ролизумаба была выше при более высокой экспрессии лиганда PD-L1: 14,9 и 8,2 мес в группах пембролизумаба в дозе 2 мг/кг и доцетаксела соответственно (ОР 0,54, 95% ДИ 0,44–0,78; $p = 0,0001$); 5,2 и 4,1 мес в группах пембролизумаба 10 мг/кг и доцетаксела (ОР 0,59, 95% ДИ 0,45–0,78; $p < 0,0001$) (рис. 11.13).

Атезолизумаб — гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1 с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и V7.1. В исследовании фазы 3 ОАК2 сравнивали эффективность и безопасность атезолизумаба и доцетаксела при местнораспространенном или метастатическом НМРЛ с прогрессирующим на фоне платиносодержащей химиотерапии или после нее. Полученные результаты анализировали как на всей выборке участников, так и в подгруппах по статусу экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках (ОК) и на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (ИК). Медиана ОВ для всей выборки участников исследования, получавших атезолизумаб, составила 13,8 мес, по сравнению с 9,6 мес в группе доцетаксела (стратифицированное ОР = 0,73; $p = 0,0003$), средняя продолжительность последующего наблюдения составила 21 мес (рис. 11.14).

У больных с низким или неопределяемым уровнем экспрессии PD-L1 (ОК0 и ИК0) было отмечено увеличение ОВ, как и у больных со статусом экспрессии PD-L1 ОК1/2/3 или ИК1/2/3 (стратифицированное ОР = 0,74; $p = 0,0102$). У больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (подгруппа ОК3 или ИК3) был достигнут наибольший положительный эффект (медиана ОВ 20,5 мес [95% ДИ 17,5 – не достигнут], по сравнению с 8,9 мес в группе доцетаксела [5,6–11,6]; ОР 0,41 [95% ДИ 0,27–0,64]).

У всех трех препаратов отмечался более благоприятный профиль токсичности по сравнению с химиотерапией (табл. 11.2).

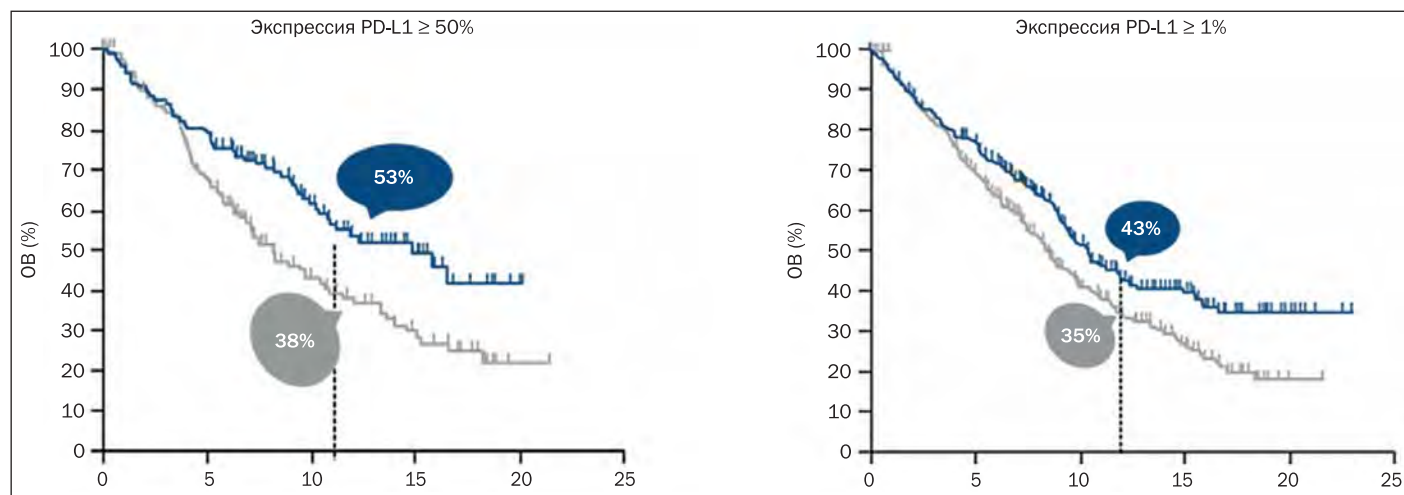


Рис. 11.13. Исследование KEYNOTE-010: эффективность пембролизумаба в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в сравнении с доцетакселом [21].

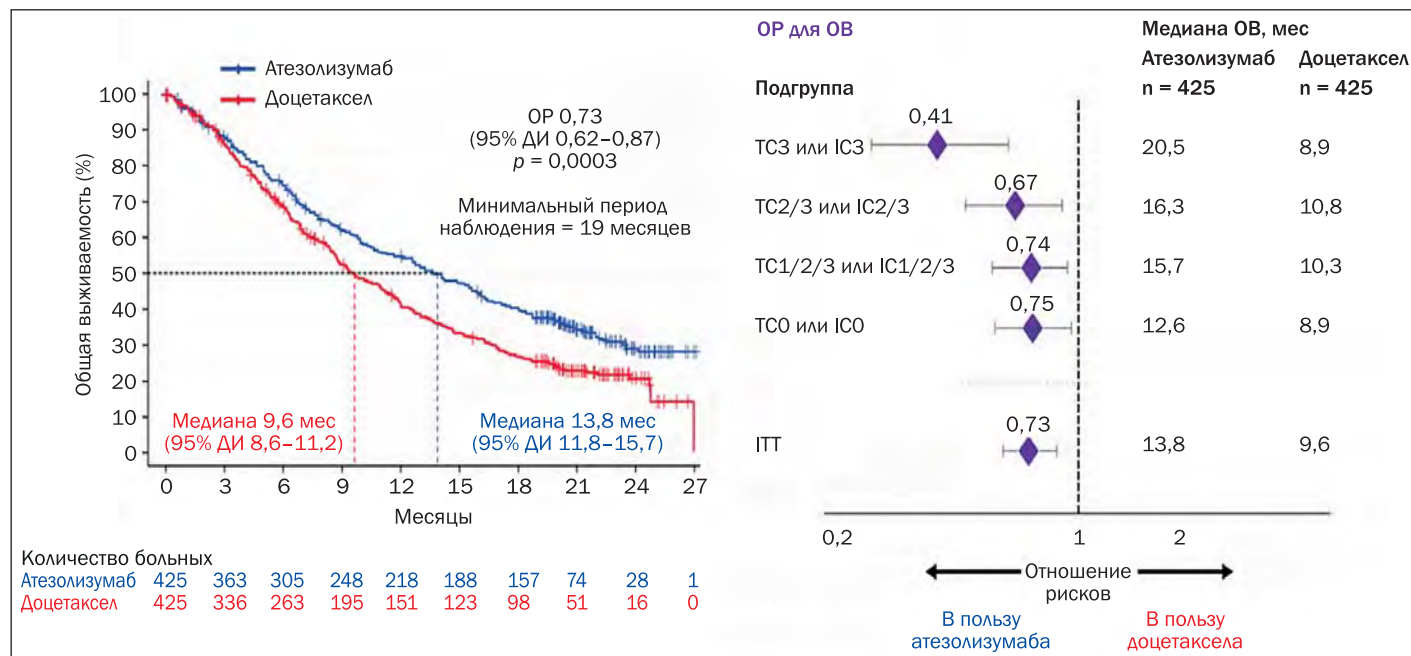


Рис. 11.14. Исследование ОАК2: эффективность атезолизумаба по сравнению с доцетакселом [22].

Таблица 11.2. Токсичность иммуноонкологических препаратов во второй линии терапии [20–22]

	Checkmate-017 (плоскоклеточный рак)		Checkmate-057 (неплоскоклеточный рак)		KEYNOTE-010		ОАК	
	Ниволумаб	Доцетаксел	Ниволумаб	Доцетаксел	Пембролизумаб (2 мг/кг)	Доцетаксел	Атезолизумаб	Доцетаксел
Все СЛНЯ (%)	61	87	71	88	63	81	64	86
СЛНЯ степени 3–5 (%)	8	56	11	54	13	36	15	43
Частота прекращения терапии (%)	6	10	6	15	4	10	8	19

СЛНЯ — связанные с лечением нежелательные явления.

Основные положения

- В настоящий момент в России в качестве терапии второй линии зарегистрированы два ингибитора PD-1: ниволумаб и пембролизумаб — и один ингибитор PD-L1, атезолизумаб.
- Ниволумаб и атезолизумаб могут применяться вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1.
- Пембролизумаб назначают при уровне экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$.
- В случае развития объективного ответа эффект сохраняется длительно.
- Все три препарата демонстрируют гораздо более низкую токсичность по сравнению с доцетакселом, что позволяет назначать их более широкой группе больных.

Первая линия иммунотерапии НМРЛ

Еще более интересным вопросом является эффективность иммунотерапии у больных, ранее не получавших

лечения. В настоящее время в России зарегистрирован пембролизумаб в качестве препарата для первой линии терапии метастатического НМРЛ при высокой или положительной экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток), без геномных aberrаций EGFR или ALK в опухолевой ткани. В базовом исследовании KEYNOTE-024 участвовали 305 больных распространенным НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток), без активирующих мутаций EGFR или транслокации ALK, ранее не получавших лечения. Им вводили пембролизумаб в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 недели или проводили стандартную химиотерапию первой линии. Была предусмотрена возможность перехода на иммунотерапию после прогрессирования в группе химиотерапии.

Определение высокого статуса экспрессии PD-L1 как 50% окрашенных опухолевых клеток было выбрано по результатам исследования KEYNOTE-001, где именно у данной категории больных было отмечено достоверное увеличение эффективности пембролизумаба (рис. 11.15).

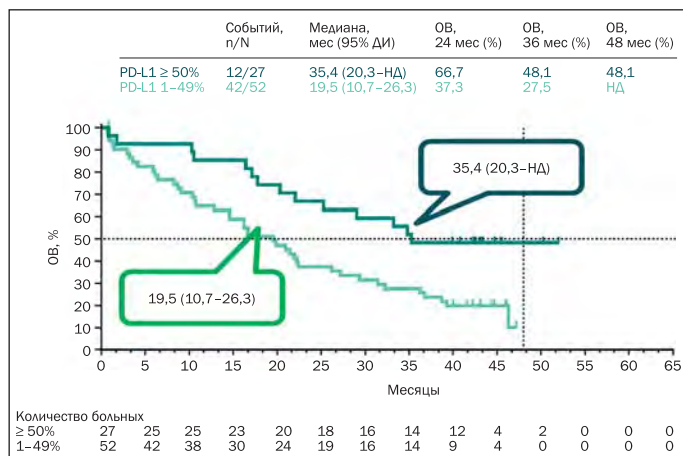


Рис. 11.15. Исследование KEYNOTE-001: четырехгодичная ОВ у больных НМРЛ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 [24]. НД — не достигнуто.

Результаты свидетельствовали об увеличении ВБП: 10,3 мес [95% ДИ 6,7 – не достигнуто] в группе пембролизумаба по сравнению с 6,0 мес [95% ДИ 4,2–6,2] в группе химиотерапии (ОР для прогрессирования или смерти 0,50; 95% ДИ 0,37–0,68; $p < 0,001$).

ЧОО в группе пембролизумаба была выше по сравнению с группой ХТ на основе препаратов платины (44,8 и 27,8% соответственно) (рис. 11.16).

Уровень годичной и двухлетней ОВ по обновленным данным составил 70,3 и 51,5% для группы пембролизумаба и 54,8 и 34,5% в группе ХТ (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47–0,86; $p = 0,002$). Медиана ОВ составила 30 мес [95% ДИ 18,3–не достигнуто] в группе пембролизумаба по сравнению с 14,2 мес [95% ДИ 9,8–19,0] в группе ХТ (рис. 11.17).

Несмотря на то что средняя продолжительность терапии пембролизумабом составила 7,9 мес, его токсичность оказалась гораздо меньше, чем у химиотерапии (табл. 11.3).

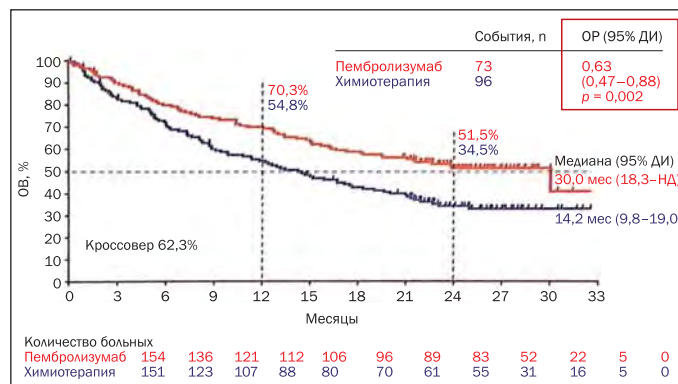


Рис. 11.17. Исследование KEYNOTE-024: общая выживаемость через 24 месяца [25]. НД — не достигнуто.

Таблица 11.3. Исследование KEYNOTE-024, профиль безопасности

	Пембролизумаб (n, %)	Химиотерапия (n, %)
Нежелательные явления, связанные с лечением	113 (73%)	135 (90%)
Нежелательные явления 3–4 степени	40 (26%)	77 (51%)
Нежелательные явления, приведшие к прекращению терапии	11(7%)	16 (11%)

В исследовании CheckMate-026 ниволумаб не приводил к возрастанию безрецидивной выживаемости в первой линии терапии при метастатическом НМРЛ (ОР 1,15; 95% ДИ 0,91–1,45; $p = 0,25$). Медиана безрецидивной выживаемости составила 4,2 мес в группе ниволумаба и 5,9 мес в группе платиносодержащей ХТ.

В исследовании CheckMate-026 был проведен незапланированный анализ эффективности ниволумаба и ХТ в зависимости от величины опухолевой мутационной нагрузки (ТМВ). ТМВ является количествен-

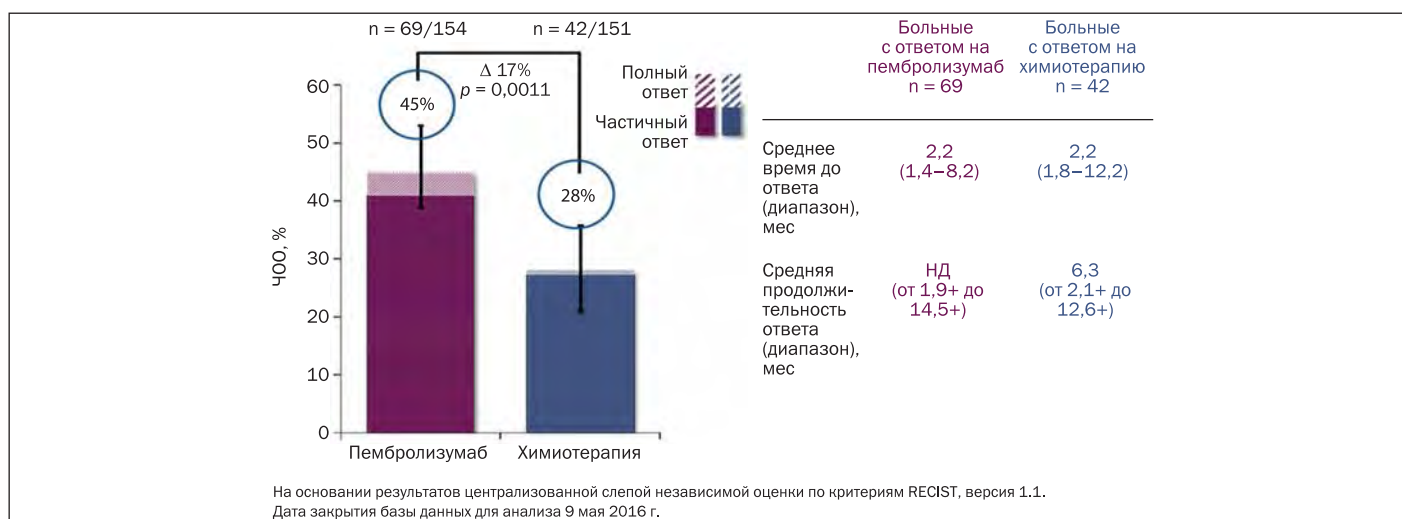


Рис. 11.16. Исследование KEYNOTE-024: частота объективного ответа [25]. НД — не достигнуто.

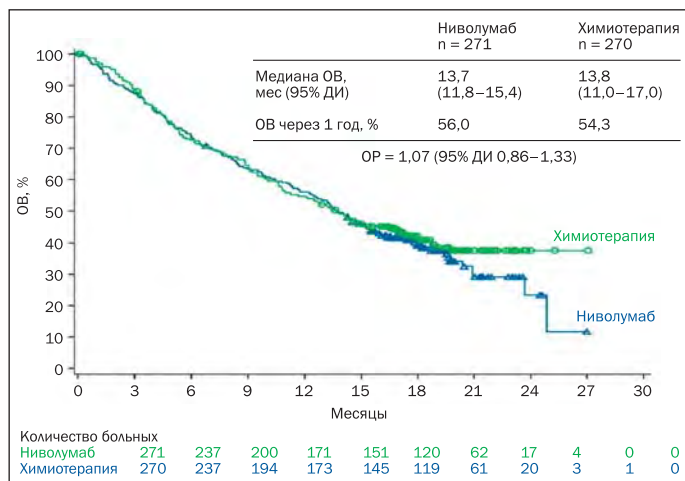


Рис. 11.18. Исследование CheckMate 026: общая выживаемость в популяции больных с экспрессией PD-L1 $\geq 5\%$ [26].

ным показателем, характеризующим число мутаций на 1 Мб кодирующих последовательностей ДНК опухолевых клеток. Показано, что ниволумаб эффективнее химиотерапии в группе больных с высокой ТМВ (более 10 мутаций на 1 Мб): медиана времени до прогрессирования составляла 9,7 и 5,8 мес соответственно (OR = 0,62).

Таким образом, в настоящий момент один из ингибиторов иммунных контрольных точек, пембролизумаб, приводил к достоверному улучшению результатов

терапии первой линии при НМРЛ по сравнению с платиносодержащей ХТ.

Остается открытым вопрос — когда польза для больного максимальна, при назначении иммунотерапии в качестве первой линии терапии или второй линии и далее? Ответ на этот вопрос дают результаты по трехлетней ОВ в исследовании KEYNOTE-001 (рис. 11.19).

Основные положения

- Монотерапия пембролизумабом в первой линии терапии у больных с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ значительно увеличивает ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией.
- Ниволумаб в качестве монотерапии не продемонстрировал эффективности вне зависимости от уровня PD-L1.
- При назначении иммунных препаратов в первой линии терапии по сравнению с назначением во второй и последующих линиях терапии ОВ возрастает почти в 2 раза, значительно улучшая прогноз.

Комбинированный подход к лечению НМРЛ

Сочетание иммунотерапии с другими методами лечения: лучевой терапией, таргетной терапией, химиотерапией, антиангиогенными препаратами, интерлейкинами в настоящее время активно изучается в ряде клинических исследований.

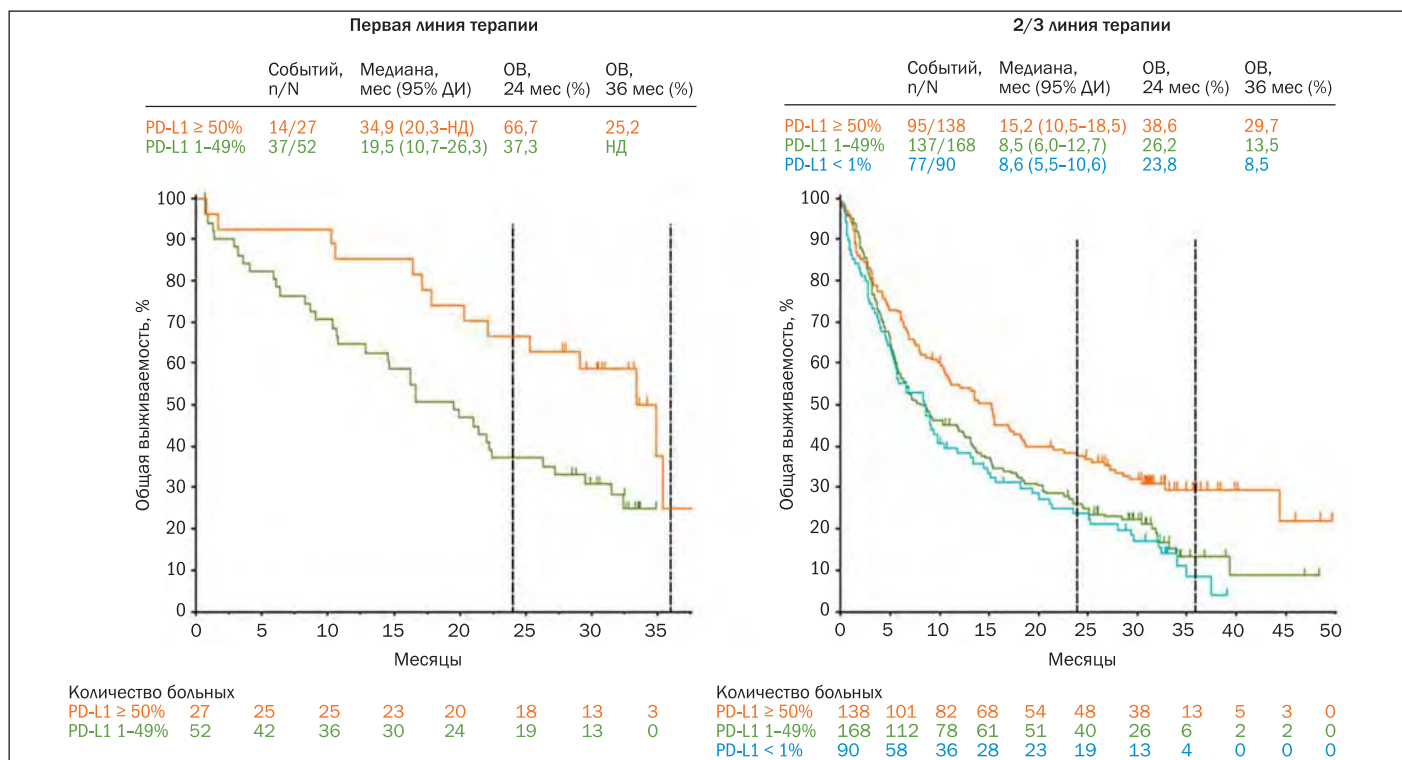


Рис. 11.19. Трехлетняя летняя общая выживаемость при распространенном НМРЛ на терапии пембролизумабом в зависимости от линии терапии и уровня экспрессии PD-L1, исследование KEYNOTE-001 [24]. НД — не достигнуто.

Наиболее интересным для клинической практики является сочетание иммунотерапии и химиотерапии. В исследовании KEYNOTE-189 было показано, что при применении комбинированной схемы лечения пембролизумаб + пеметрексед/препараты платины у больных с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших противоопухолевого лечения и не имевших геномных aberrаций EGFR или ALK, вне зависимости от уровня экспрессии белка PD-L1 ЧОО была в 2,5 раза выше, чем при использовании схемы пеметрексед + препараты платины (соответственно 48 и 19%); отмечалось также существенное возрастание ОВ при использовании комбинированного режима. Медиана ОВ у больных, получавших комбинацию пембролизумаб + пеметрексед/препараты платины, не была достигнута, тогда как у больных, которые получали только химиотерапию, она составила 11,3 мес (рис. 11.20, 11.21).

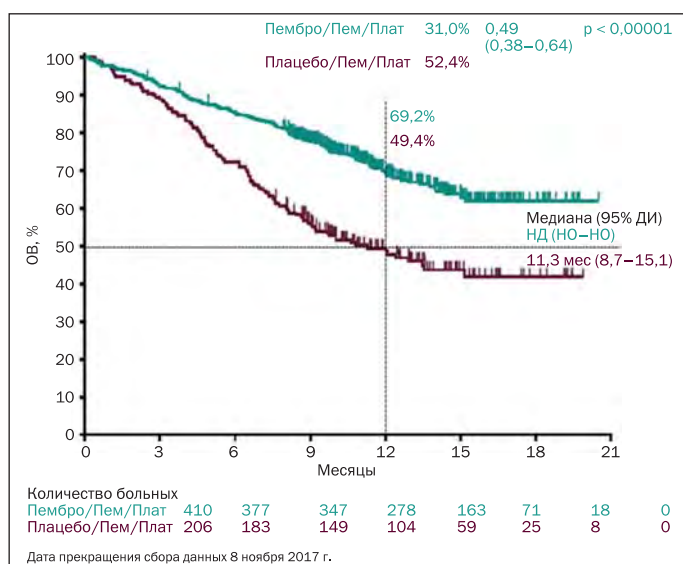


Рис. 11.20. Исследование KEYNOTE-189: общая выживаемость [27]. НД — не достигнуто; НО — невозможно оценить; Пем — пеметрексед; Пембро — пембролизумаб; Плат — препараты платины.

Но насколько безопасна такая схема лечения? В целом токсичность в группе комбинированной терапии была сравнима с токсичностью стандартной химиотерапии (табл. 11.4), единственным отличием стало появление иммуноопосредованных нежелательных явлений. Однако частота их развития невысока.

В когорте G исследования KEYNOTE-021 также сравнивали комбинацию пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин со схемой пеметрексед + карбоплатин у больных аденокарциномой легкого. При анализе отмечено не только увеличение ОВ, но и то, что половина больных пережила 2 года без признаков прогрессирования заболевания. В группе химиотерапии этот показатель составил лишь 25% (наблюдение продолжается) (рис. 11.22).

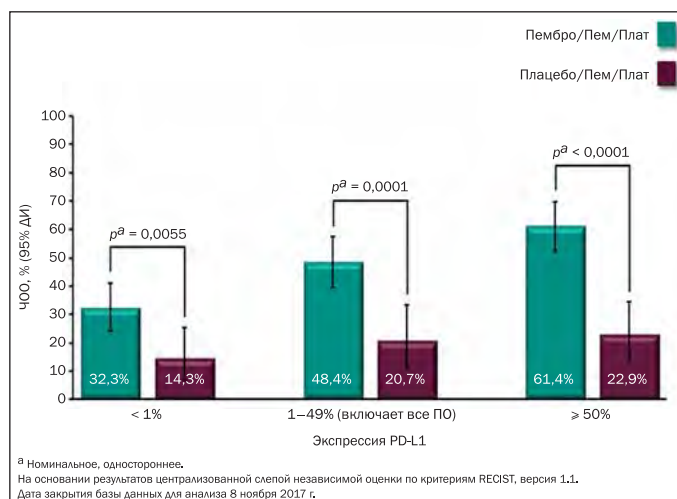


Рис. 11.21. Исследование Keynote-189: частота объективного ответа в зависимости от экспрессии PD-L1 [27]. ПО — полный ответ; Пем — пеметрексед; Пембро — пембролизумаб; Плат — препараты платины.

Таблица 11.4. Исследование KEYNOTE-189: частота развития нежелательных явлений

	Пембролизумаб + пеметрексед + препараты платины N = 405	Плацебо + пеметрексед + препараты платины N = 202
Все случаи	404 (99,8%)	200 (99,0%)
Степени 3–5	272 (67,2%)	133 (65,8%)
Степени 5	27 (6,7%)	12 (5,9%)
Привели к отмене терапии	56 (13,8%)	16 (7,9%)
Иммуноопосредованные, в том числе	92 (22,7%)	24 (11,9%)
Степени 3–5	36 (8,9%)	9 (4,5%)
Степени 5	3 (0,7%)	0

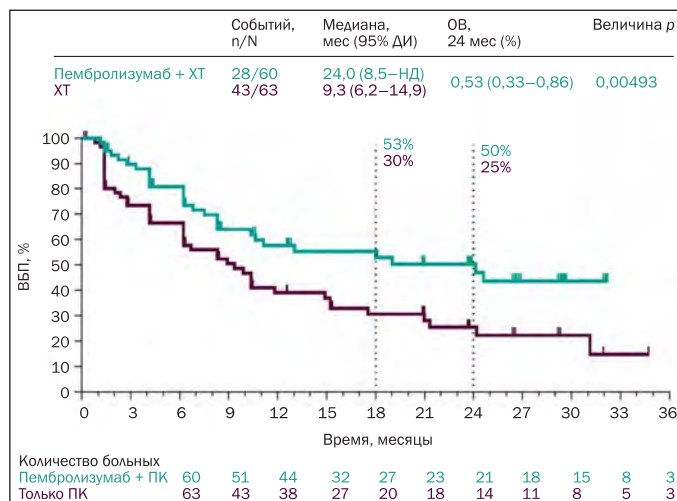


Рис. 11.22. Исследование Keynote-021 G: 50% больных пережили два года без прогрессирования [28]. НД — не достигнуто; ПК — пеметрексед + карбоплатин.

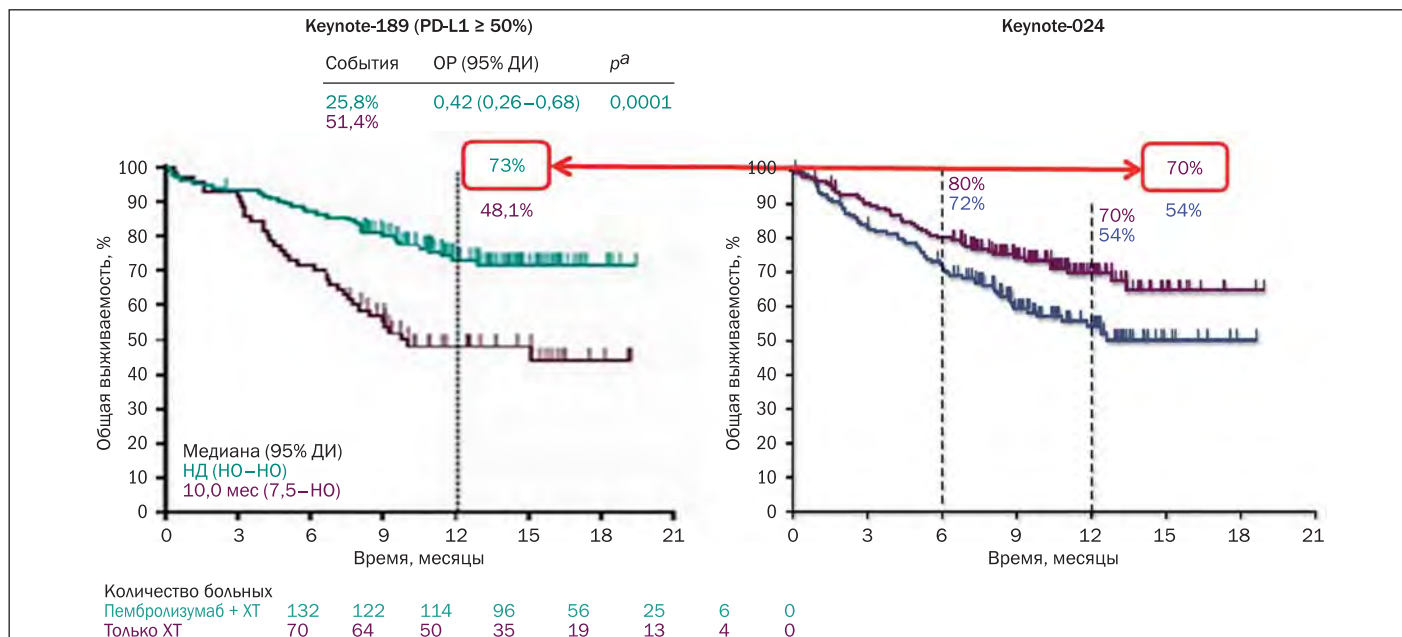


Рис. 11.23. У больных с высокой экспрессией PD-L1 комбинация с ХТ не увеличивает ОВ. НД — не достигнуто; НО — невозможно оценить.

В исследование KEYNOTE-407 включали больных плоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших противоопухолевого лечения и не имеющих геномных aberrаций EGFR или ALK, вне зависимости от уровня экспрессии белка PD-L1. Было показано, что при применении комбинированной схемы терапии пембролизумаб + паклитаксел с препаратами платины медиана ОВ составляла 15,9 мес, тогда как у больных, которые получали только химиотерапию, — 11,3 мес (рис. 11.24). При этом преимущество в ОВ не зависело от уровня экспрессии PD-L1 (рис. 11.25). Число НЯ в обеих группах было сопоставимо (НЯ 3-й степени и выше — 69,8 и 68,2% соответственно). Серьезные НЯ, которые привели к отмене лечения, отмечались у 13,3% больных в группе комбинированной иммуно- и химиотерапии и у 6,4% в группе только химиотерапии.

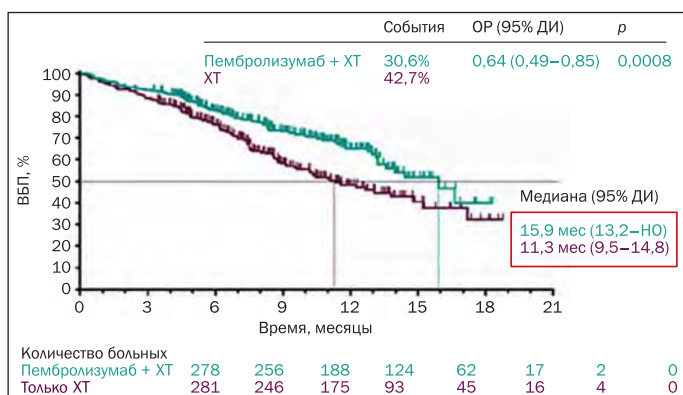


Рис. 11.24. Исследование KEYNOTE-407: общая выживаемость в исследовании [27]. НО — невозможно оценить.

Таким образом, результаты комбинированного подхода с сочетанием анти-PD1 препарата пембролизумаба и стандартной химиотерапии в первой линии терапии продемонстрировали статистически значимое преимущество для всех больных НМРЛ, независимо от гистологического подтипа опухоли или экспрессии PD-L1, при отсутствии активирующих мутаций.

Основные положения

- Добавление пембролизумаба в первой линии терапии к комбинации препараты платины + пеметрексед с последующей поддерживающей терапией пембролизумабом в сочетании с пеметрекседом значительно повышает ОВ, ВБП и ЧОО у больных метастатическим НМРЛ без мутаций EGFR/ALK.
- У больных с высокой экспрессией PD-L1 сочетание химиотерапия + иммунотерапия не обладает значимыми преимуществами по сравнению с монотерапией анти-PD1 препаратом (пембролизумаб).
- Токсичность комбинированной схемы выше по сравнению с моноиммунотерапией.
- Клинические руководства рекомендуют использовать комбинированные режимы у больных НМРЛ при уровне экспрессии PD-L1 менее 50% или при неизвестном статусе PD-L1 у больных метастатическим НМРЛ без мутаций EGFR/ALK.

Иммунотерапия при местнораспространенном раке легкого

В настоящее время продолжают исследования по использованию других иммуно-онкологических препара-

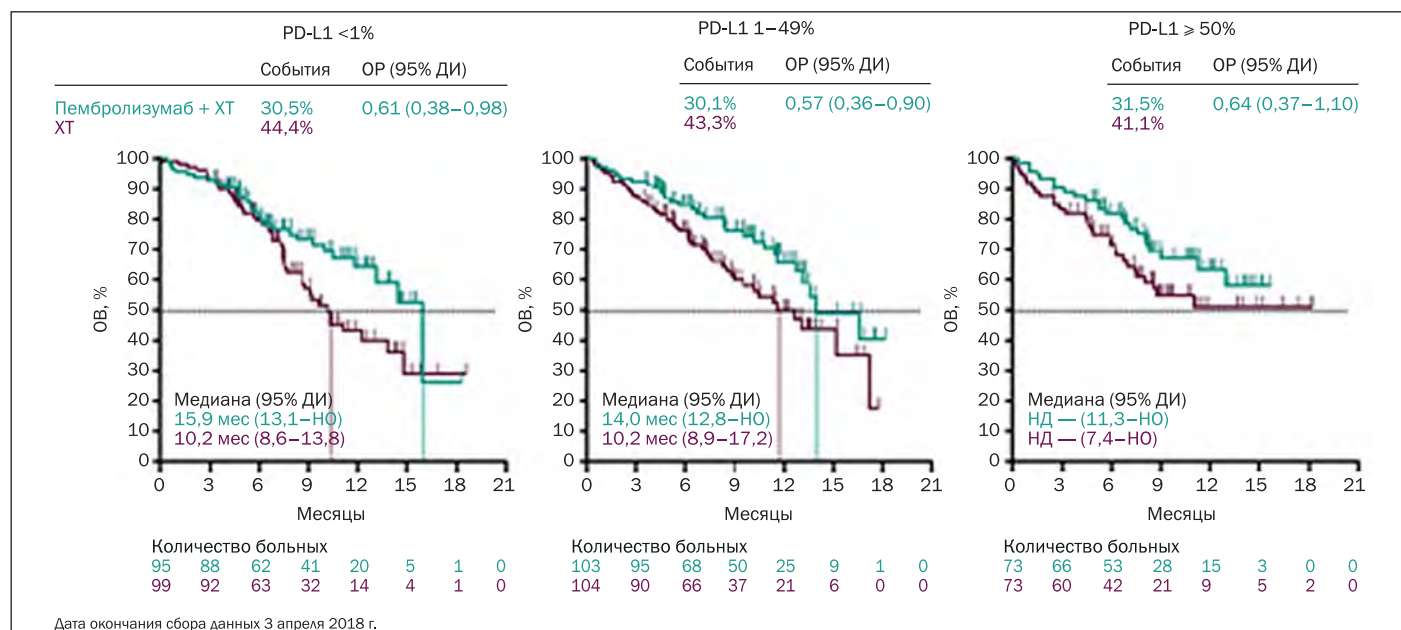


Рис. 11.25. Исследование KEYNOTE-407: общая выживаемость не зависит от уровня экспрессии PD-L1.

тов в первой линии терапии НМРЛ; одним из самых многообещающих подходов является использование иммунотерапии в неoadъювантном режиме при локализованных и местнораспространенных опухолевых процессах (табл. 11.5).

Назначение неoadъювантной иммунотерапии в монорежиме позволяет достичь большого морфологического ответа (при данной ситуации в изучаемом препарате остается ≤ 10% жизнеспособных опухолевых клеток) у 18–45% больных, а применение комбинации анти-CTLA4 и анти-PD-1 препаратов позволяет добиться до 90% полных морфологических ответов.

В несравнительном открытом многоцентровом исследовании фазы 2 по оценке эффективности сочетания химиотерапии и иммунотерапии в неoadъювантном режиме у больных с операбельным НМРЛ стадии IIIA Provençio et al. показали, что большой морфологический ответ (БМО) и полный морфологический ответ

(ПМО) отмечались у 82,9 и 70,5% больных соответственно. Стоит обратить внимание, что частичные и полные клинические ответы по критериям RECIST в этой группе больных были достигнуты в 72 и 6,5% случаев, а стабилизация — в 17,5% случаев, что свидетельствует о низкой специфичности рентгенологической оценки. Перспективным представляется использование ПЭТ для контроля эффективности, что является в настоящий момент предметом исследований.

Для пациентов с неоперабельной III стадией опухоли основным методом лечения является химиолучевая терапия. С момента ее внедрения в широкую клиническую практику неоднократно предпринимались попытки повысить эффективность метода. Однако многочисленные исследования по модификации дозовых режимов лучевой терапии и их сочетания с различными химиотерапевтическими препаратами не достигали поставленной цели.

Таблица 11.5. Анализ эффективности неoadъювантной иммунотерапии при раке легкого [28–33]

Исследование	Кол-во оперированных больных	Стадия	Иммунопрепарат	Количество введений	БМО, %	ЧОО (по RECIST), %
LCVC3 [29]	84	IB–IIIB	Атезолизумаб	2	18 (10–28)	7
NEOSTAR [30]						
Группа А	23	IA–IIIA	Ниволумаб	3	17 (5–39)	22
Группа В	21	IA–IIIA	Ниволумаб + ипилимумаб	3	33 (15–57)	19
Forde et al. [32]	20	IB–IIIA	Ниволумаб	2	45 (23–68)	10
Исторический контроль						
Chaft et al. [38]	41	IB–IIIA	Цисплатин + доцетаксел + бевацизумаб	4	27 (15–43)	45
Иммунотерапия + химиотерапия						
NADIM [31]	30	IIIA	Ниволумаб + карбоплатин + паклитаксел	3	80 (61–92)	70
Shu et al. [33]	11	IB–IIIA	Атезолизумаб + карбоплатин + НАБ-паклитаксел	2	64 (32–88)	73

БМО — большой морфологический ответ.

Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа стимулировало исследования по их совместному применению с лучевой терапией. Проведение лучевой терапии вызывает гибель опухолевых клеток с выбросом в кровотоки огромного количества опухолевых антигенов, что должно облегчать иммунной системе их распознавание и запуск противоопухолевого ответа. Кроме того, в облученной опухоли начинается процесс распада и воспаления, что является прогностическим фактором высокой эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1.

Дурвалумаб (препарат Имфинзи, AstraZeneca) — моноклональное антитело, блокирующее лиганд PD-L1 и предотвращающее инактивацию цитотоксических Т-лимфоцитов, реализующих противоопухолевый иммунный ответ. Дурвалумаб продемонстрировал активность у больных НМРЛ и был зарегистрирован в качестве второй линии системной терапии после ранее проведенной платиносодержащей химиотерапии. В исследовании PACIFIC оценивалась целесообразность консолидации дурвалумабом ранее проведенной химиолучевой терапии у больных НМРЛ стадии III: 2 курса химиотерапии, включающей цисплатин, одновременно с облучением в СОД 54–60 Гр не позднее чем через 42 дня после рандомизации.

Медиана времени до прогрессирования с момента рандомизации составила 17,2 мес в группе дурвалумаба и 5,6 мес в группе плацебо: достоверное снижение относительного риска прогрессирования на 49% (OR = 0,51; $p < 0,0001$). Выживаемость без прогрессирования через 12 мес составила 55,7% в группе дурвалумаба и 34,4% в группе плацебо, через 18 мес — 49,5 и 26,7% соответственно. Положительный эффект от добавления дурвалумаба отмечен во всех изученных подгруппах больных, но более выражен он был у больных с экспрессией PD-L1 более 25% (снижение риска прогрессирования на 59%) по сравнению с экспрессией в интервале 1–24% (51%) и экспрессией менее 1% (27%).

Медиана общей продолжительности жизни в группе дурвалумаба не достигнута, в то время как в группе плацебо составила 28,7%, что соответствует снижению относительного риска смерти на 32% (OR = 0,68; $p = 0,0025$) [34, 35].

Основные положения

- Иммуноterapia в качестве неоадьювантной терапии продемонстрировала высокую эффективность — у подавляющего большинства больных достигнута полная морфологическая регрессия опухоли
- Дурвалумаб увеличил продолжительность жизни у больных после химиолучевой терапии.

Псевдопрогрессирование

У больных, получавших лечение ингибиторами иммунных контрольных точек, могут реализовываться принципиально новые пути развития объективного ответа.

В ранних исследованиях был выявлен феномен «псевдопрогрессирования». Это выражается в росте очагов при повторной рентгенологической оценке, однако в дальнейшем, через 4 и более недель, может отмечаться регресс этих очагов. Данный феномен связывают с развитием иммунного воспаления в опухоли в ответ на лечение. Частота псевдопрогрессирования варьируется для НМРЛ от 5 до 7% в различных исследованиях.

Иммуно-опосредованные нежелательные явления

Нежелательные явления, возникающие на фоне иммунотерапии, получили название «иммуноопосредованных нежелательных явлений» (ионЯ). В их основе лежит аутоиммунное воспаление, развивающееся в любых органах-мишенях (рис. 11.26).

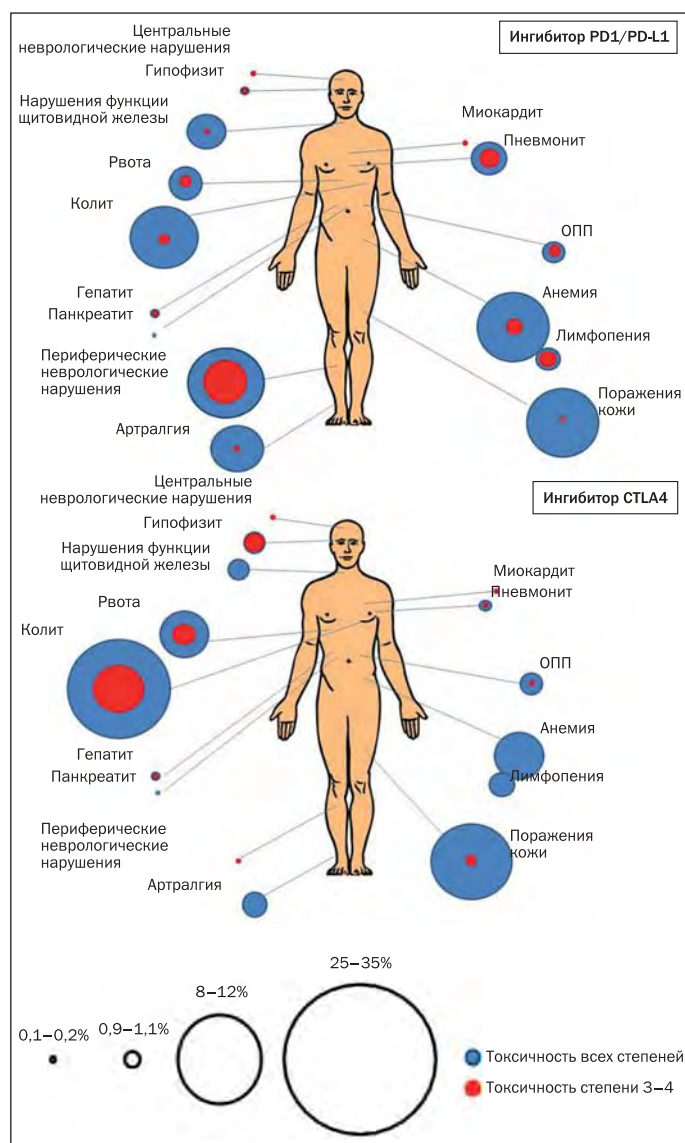


Рис. 11.26. Схематическое изображение частоты развития и степени тяжести нежелательных явлений на фоне иммунотерапии [36]. ОПП — острое повреждение почек.

Необходимо помнить, что иммуноопосредованная токсичность может развиваться в любой момент, начиная с нескольких часов после первого введения, а иногда уже после окончания иммунотерапии.

В настоящий момент разработаны алгоритмы лечения для каждого вида токсичности в зависимости от степени выраженности.

В основе терапии лежит иммуносупрессия кортикостероидами; при их неэффективности применяют другие препараты, такие как антагонист ФНО α инфликсимаб или микофенолата мофетил, в зависимости от степени выраженности иоНЯ.

Схематичное изображение частоты иоНЯ для ингибиторов PD-1/PD-L1/CTLA4 представлено на рис. 11.27 (на основании метаанализа 21 исследования фазы 2/3 и результатов лечения 11 454 больных). Согласно данным этого анализа, частота осложнений со смертельным исходом не превышает 0,65% и в основном связана с колитами, возникающими на фоне применения ипилимумаба [36].

Основные положения

- Иммуноонкологические препараты обладают благоприятным профилем токсичности.
- Их профиль токсичности отличается от токсичности при химиотерапии и таргетной терапии.
- Кортикостероиды используются для купирования практически всех иоНЯ, иногда может потребоваться введение системных иммунодепрессантов.
- Терапия стероидами должна быть длительной с постепенным снижением дозы, при этом она не снижает эффективность лечения.
- Профилактическое назначение кортикостероидов не предотвращает развития иоНЯ.
- Очень важно своевременное выявление и активное лечение иоНЯ согласно разработанным алгоритмам.
- Доверительные отношения между врачом и больным помогут своевременно решить проблему и продолжить иммунотерапию.

Продолжительность иммунотерапии

В настоящее время нет установленной оптимальной продолжительности иммунотерапии. В большинстве клинических исследований иммунотерапия продолжается до прогрессирования или непереносимой токсичности либо в течение 2 лет.

Единственным рандомизированным исследованием по этой теме в настоящее время является CheckMate-153, в котором 220 больных получали ниволумаб в течение 1 года, затем 76 из них продолжили терапию, а 87 завершили. Показатель ВБП оказался выше в группе продолжающих иммунотерапию: 65% по сравнению с 40%, медиана достигнута не была. Медиана ОВ у продолжающих терапию через 1 год наблюдения также не была достигнута, а в группе наблюдения составила 23,2 мес (рис. 11.27).

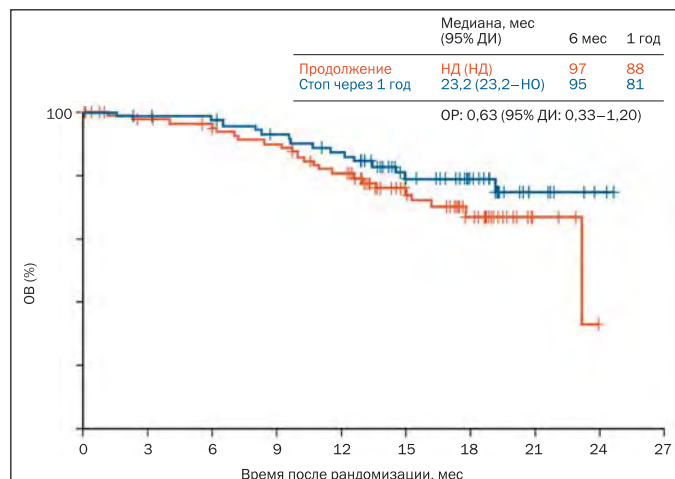


Рис. 11.27. Исследование CheckMate-153: продолжение иммунотерапии более 1 года по сравнению с прекращением через год, общая выживаемость [37]. НД — не достигнуто; НО — невозможно оценить.

На основании данных, полученных в исследовании CheckMate-153, прекращение иммунотерапии через год от начала лечения приводит к резкому снижению общей и безрецидивной выживаемости и ухудшает долгосрочные результаты лечения.

Перспективы иммунотерапии

- Комбинирование воздействия на врожденный и адаптивный иммунитет.
- Комбинация воздействий на Т-клеточное и В-клеточное звено иммунитета.
- Применение онколитических вирусов и ингибиторов иммунных контрольных точек.
- Воздействие на метаболизм иммунных клеток.
- Обеспечение инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами в сочетании с адаптивной Т-клеточной терапией (CAR-терапия, ЛАК-терапия).

Лечение рака легкого остается актуальнейшей задачей, а неудовлетворенность результатами заставляет врачей двигаться вперед в поиске новых стратегий. Иммунотерапия прочно вошла в онкологическую практику. Успехи в лечении распространенных и метастатических опухолей различной локализации позволяют надеяться на улучшение результатов лечения онкологических заболеваний в целом, хотя есть много вопросов, которые требуют осмысления и более глубокого изучения.

Литература

1. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144:646–674.
2. Хаитов Р. М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. — М.: Гэотар-Медиа, 2013.
3. Schreiber R. D., Old L. J., Smyth M. J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 2011; 331:1565–1570.

4. Chen D. S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39:1–108.
5. Topalian S. L., Drake C. G., Pardoll D. M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27:450–461.
6. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480:480–489.
7. Sharma P., Allison J. P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015; 161:205–214.
8. Drake C. G., Jaffee E., Pardoll D. M. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol* 2006; 90:51–81.
9. Guillerey C., Nakamura K., Vuckovic S. et al. Immune responses in multiple myeloma: role of the natural surveillance and potential of immunotherapies. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73:1569–1589.
10. Chen D. S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541:321–330. doi: 10.1038/nature21349
11. Kim J. M., Chen D. S. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol* 2016; 27:1492–1504.
12. Hegde P. S., Karanikas V., Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res* 2016; 22:1865–1874.
13. Herbst R. S., Soria J. C., Kowanetz M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515:563–567.
14. Gajewski T. F., Woo S. R., Zha Y. et al. Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 2013; 25:268–276.
15. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1837–1846.
16. Rosenberg J. E., Hoffman-Censits J., Powles T. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909–1920.
17. Tumeh P. C., Harview C. L., Yearley J. H. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515:568–571.
18. Joyce J. A., Fearon D. T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015; 348:74–80.
19. Salmon H., Franciszkiewicz K., Damotte D. et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest* 2012; 122:899–910.
20. Borghaei H., Brahmer J. R., Horn L. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol* 2016; 34: suppl, abstr 9025.
21. Herbst R. S., Baas P., Kim D. W. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2016; 387:1540–1550.
22. Riittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389:255–265.
23. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123–135.
24. Felip E., Hellmann M. D., Hui R. et al. 4-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 2018; 36:9030–9030.
25. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823–1833.
26. Carbone D. P., Reck M., Paz-Ares L. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2017; 376:2415–2426.
27. Paz-Ares L., Luft A., Vicente D. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040–2051 DOI: 10.1056/NEJMoa1810865
28. Langer C. J., Gadgeel S. M., Borghaei H. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1497–1508. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3)
29. Rusch V. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). *J Clin Oncol* 2018; 36:8541–8541. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8541
30. Cascone T., William W.N., Weissferdt A. et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol* 2019; 37(15 Suppl): 8504. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8504
31. Provencio M., Nadal E., Insa A. et al. WCLC 2018 Abstract OA01.05. Available at: <https://adisinsight.springer.com/trials/700281155>
32. Forde P. M., Smith K. N., Chaff J. E. et al. Neoadjuvant anti-PD1, nivolumab, in early stage resectable non-small cell lung cancer. 2016 ESMO Congress. Abstract LBA41_PR.
33. Shu C., Grigg C., Chiuzan C. et al. Neoadjuvant atezolizumab + chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2018; 36:8532–8532. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8532
34. Antonia S. J., Villegas A., Daniel D. et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919–1929.
35. Antonia S. J., Villegas A., Daniel D. et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342–2350.
36. Lemiale V., Meert A. P., Vincent F. et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care* 2019; 9:25. doi:10.1186/s13613-019-0487-x.
37. Spigel D. R., McLeod M., Hussein M. A. et al. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 2017 ESMO congress. *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl_5): v460-v496. 10.1093/annonc/mdx380
38. Chaff J.E., Rusch V., Ginsberg M.S. et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol* 2013; 8(8):1084–1090. doi: 10.1097/JTO.0b013e31829923ec

Т. Н. Борисова

Общие сведения

Лучевая терапия является одним из основных методов противоопухолевого лечения и в течение многих десятилетий используется как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическим и медикаментозным подходами в лечении больных раком легкого.

В настоящее время наблюдается значительный прогресс в развитии радиотерапевтической техники и технологий облучения, в связи с чем значительно расширяются показания к использованию лучевой терапии при радикальном и паллиативном лечении больных опухолями легкого. Линейные ускорители последних поколений позволяют обеспечивать индивидуальные, сложные конфигурации объемов облучения за счет использования коллиматоров и управляемой интенсивности пучка излучения, высокий градиент дозы за пределами мишени, а также формировать маленькие поля облучения для высокоточного локального лечения с минимальным облучением окружающих тканей (рис. 12.1). Благодаря модернизации радиотерапевтических отделений все регионы России обеспечены современной техникой и способны проводить лучевую терапию, соответствующую мировым стандартам.



Рис. 12.1. Современный линейный ускоритель.

Основным критерием оценки лучевого лечения является гарантия его качества. В соответствии с этим особое внимание уделяется предлучевой топометрической подготовке: адекватная иммобилизация больного, формирование трехмерной модели больного с использованием серии компьютерных томографических изображений, определение объемов облучения, составление дозного плана облучения. При 3D-планировании учитывается конфигурация опухолевого поражения в каждом сечении, поэтому важно максимально точно

определить распространенность процесса; обязательным является использование информации, полученной с помощью современных диагностических методов (КТ, ПЭТ-КТ).

План лучевой терапии оценивается по двум основным параметрам: равномерное подведение к опухоли максимальной дозы излучения и ограничение дозы на окружающие органы и ткани. В настоящее время достигнут консенсус по определению максимально допустимых доз на окружающие органы (сердце, легочная ткань, спинной мозг, пищевод, плечевое сплетение) для различных режимов облучения [1].

Чтобы гарантировать качество и обеспечить оптимальное подведение дозы излучения к опухоли легкого, используются методики, учитывающие дыхательные движения (4D КТ; респираторный гейтинг, активный контроль за дыханием, трекинг) (рис. 12.2).

Современные ускорители с помощью КТ в коническом пучке позволяют использовать радиотерапию, корректируемую по изображениям (image-guided radiation therapy, IGRT), как способ проверки позиционирования больного для правильного положения облучаемого объема в ходе всего курса лучевой терапии (рис. 12.3).

Подходы в лучевой терапии больных раком легкого

Паллиативная лучевая терапия

Лучевая терапия многие годы применяется с паллиативной целью, и ее роль в лечении больных раком легкого очень велика. Паллиативная лучевая терапия используется для продления и улучшения качества жизни при таких симптомах, как боль, кровотечение, угроза перелома костей, риск отека головного мозга и др. Для паллиативной помощи используют большие и средние дозы облучения за фракцию (от 3 до 8 Гр). При болевом синдроме со стороны костной системы возможно однократное облучение в высокой дозе (7–8 Гр), при необходимости облучение можно провести повторно.

Паллиативная лучевая терапия с хорошим клиническим эффектом проводится при поражении лимфатических узлов со сдавлением крупных сосудов. Так, при синдроме сдавления верхней полой вены лучевая терапия является ведущим методом купирования клинических проявлений.

При множественном метастатическом поражении головного мозга проводится облучение всего объема мозга, результатом которого может явиться стабилизация и регрессия интракраниального процесса с купированием тяжелой неврологической симптоматики.



Рис. 12.2. Методика контроля опухоли во время дыхательных движений. А. 3D КТ-изображение опухоли левого легкого. Б. 4D КТ-изображение левого легкого, учитывающее движения во время дыхательного цикла.

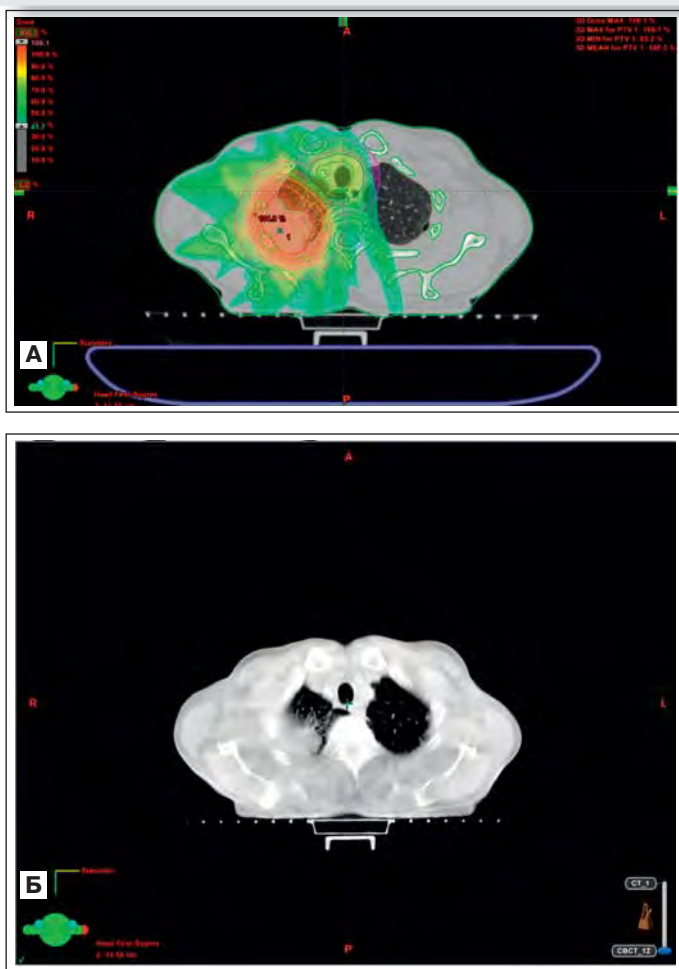


Рис. 12.3. Верификация положения мишени во время лечения. А. Дозное распределение на КТ-снимках. Б. КТ в коническом пучке на линейном ускорителе в процессе лечения.

Облучение всего объема головного мозга в отдаленном периоде может приводить к выраженным когнитивным нарушениям, что является основным недостатком данного метода. В связи с этим в настоящее время расширяются показания к местному облучению метастатических очагов в головном мозге в зависимости от индивидуальных клинических характеристик (индекс RPA). В случае единичных метастазов в головной мозг (1–5 очагов) стандартным подходом на сегодня является локальная высокопрецизионная лучевая терапия — стереотаксическая радиотерапия или радиохирургия с дозами от 6 до 24 Гр за фракцию.

Такие методы могут использоваться при наличии специализированного радиотерапевтического оборудования (гамма-нож, кибернож, линейные ускорители с радиохирургическими возможностями). Использование установки гамма-нож за счет оптимального дозного распределения гамма-излучения позволяет провести локальное облучение множественных очагов в головном мозге за один сеанс без отрицательного воздействия на здоровую ткань мозга.

Облучение всего объема головного мозга может дополняться стереотаксической радиотерапией на остаточные опухолевые очаги, что позволяет улучшить местный интракраниальный контроль. Это особенно важно, когда метастатическое поражение головного мозга является единственным проявлением заболевания (рис. 12.4).

Для облучения небольших объемов при единичном метастатическом поражении внутренних органов (надпочечники, печень, легкие) также может использоваться стереотаксическая радиотерапия (рис. 12.5).

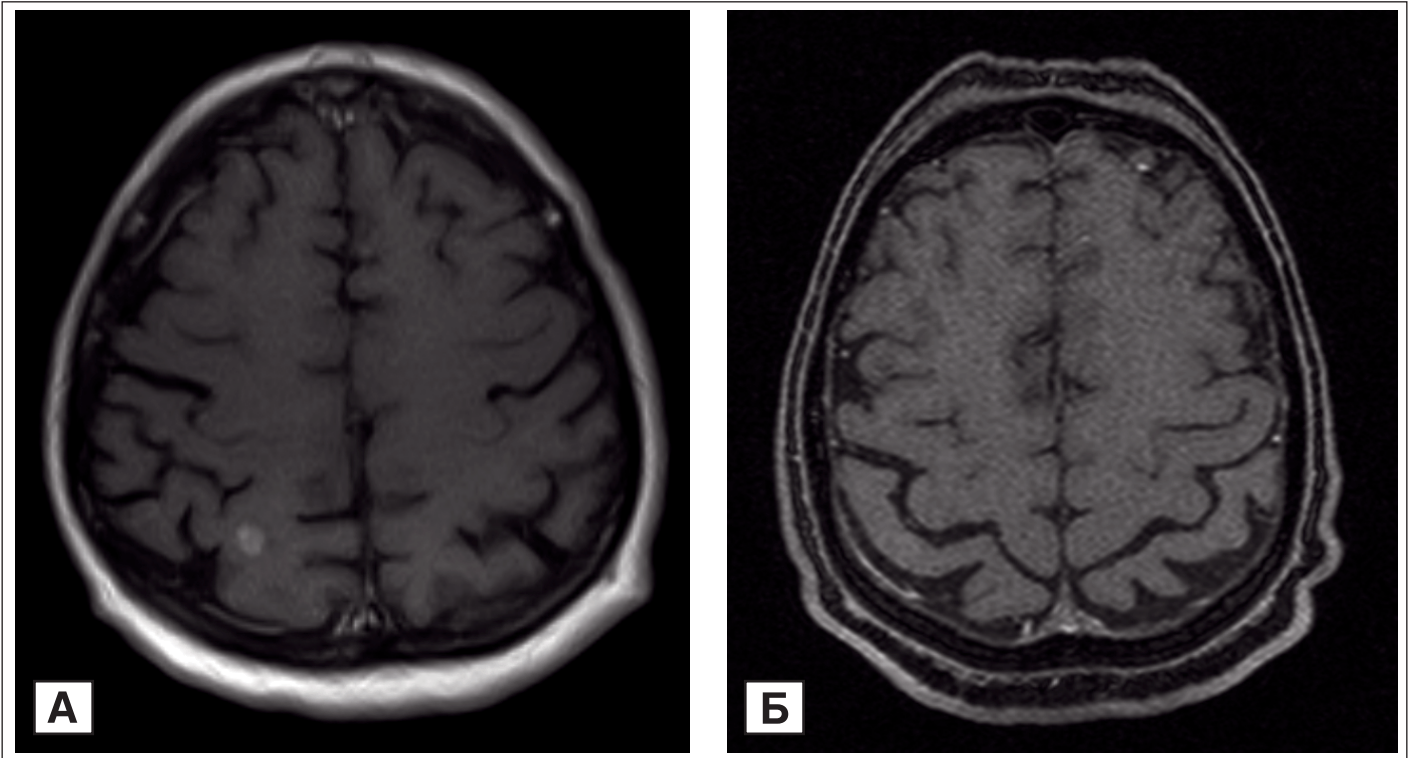


Рис. 12.4. Облучение головного мозга по поводу метастатического поражения. А. Одиночный метастаз в головном мозге. Б. Полная регрессия метастазов в головном мозге через 4 месяца после облучения.

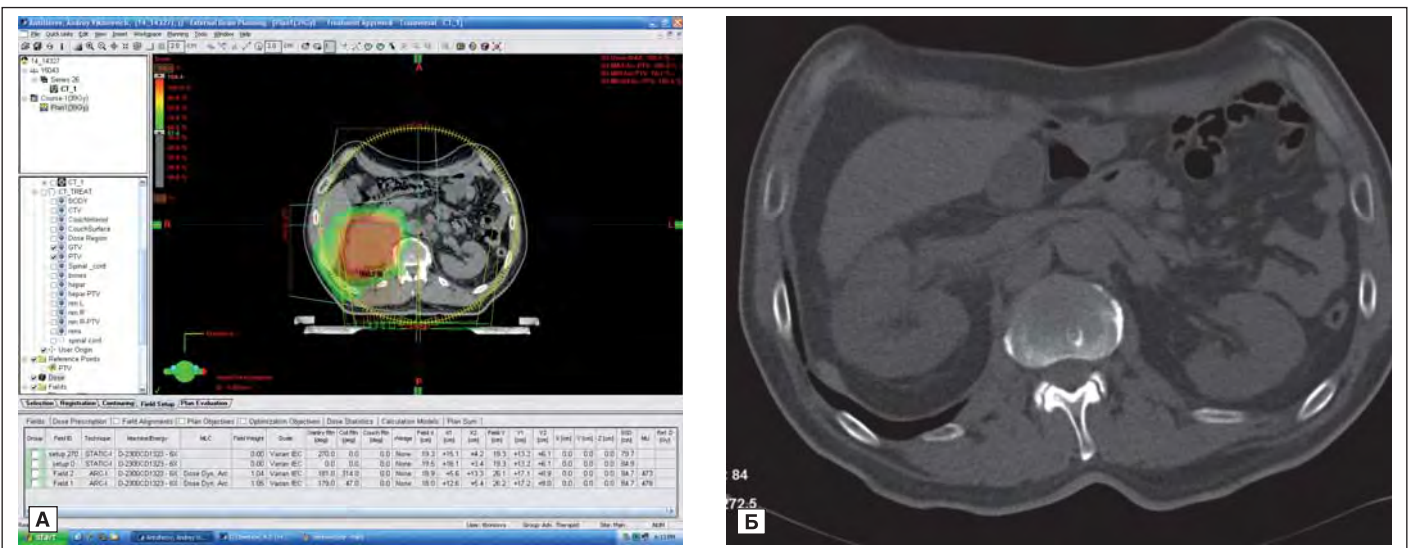


Рис. 12.5. Стереотаксическая радиотерапия на метастаз рака легкого в надпочечнике. А. Объем облучения метастаза в правом надпочечнике. Б. Полная регрессия метастаза через 6 месяцев после облучения.

Радикальная лучевая терапия

К радикальной лучевой терапии при опухолях легкого существуют четкие показания, что отражено в современных национальных стандартах и рекомендациях по лечению рака легкого. К ним относятся:

1. Ранние стадии рака легкого (I–IIa) у функционально неоперабельных больных.
 2. Неоперабельный рак легкого стадии III.
- Стереотаксическая радиотерапия является современным стандартом терапии при НМРЛ I–II стадий у

больных, которым не показано хирургическое вмешательство. При этом методе терапии использование доз 7–20 Гр за фракцию позволяет достичь стойкого местного контроля заболевания в 90% случаев при минимальной токсичности [2].

При местнораспространенной форме НМРЛ стандартом является конвенциональное облучение в дозе 2 Гр за 30 фракций [3]. Повышение разовой дозы до 2,6–3 Гр и сокращение общего времени лечения улучшает показатели местного контроля заболевания, но может использоваться только у больных в хорошем физическом состоянии ввиду больших объемов облучения и высокой токсичности (рис. 12.6) [4].

Местнораспространенная неоперабельная форма немелкоклеточного рака легкого

Доклад В. Roswit, опубликованный в 1968 г., показал, что лучевая терапия улучшила выживаемость при раке легкого по сравнению с отсутствием лечения, что явилось первым выводом, демонстрирующим важность радикальной лучевой терапии. В дальнейшем была доказана эффективность химиолучевой терапии и определена оптимальная доза облучения, составившая 60 Гр.

В настоящее время стандартным подходом к лечению больных неоперабельным местнораспространенным раком легкого стадии III является химиолучевая терапия с использованием препаратов платины. В мно-

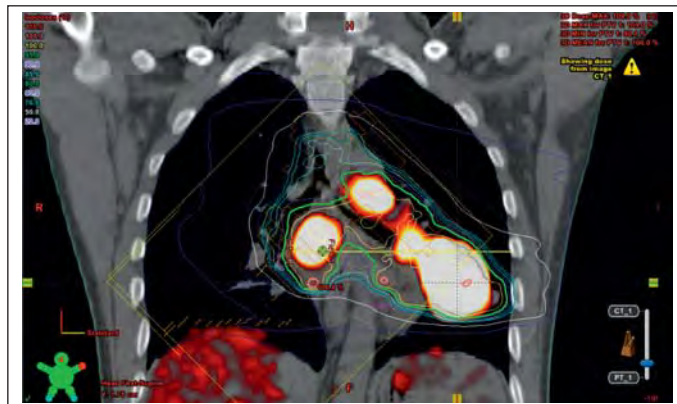


Рис. 12.6. Объем облучения больного с местнораспространенным НМРЛ.

гочисленных исследованиях показано увеличение выживаемости при одновременном применении лучевой терапии и химиотерапии по сравнению с их последовательным применением (рис. 12.7) [5].

У больных, которых включают в программу одновременной химио- и лучевой терапии, должно быть хорошее физическое состояние и возможность перенести такое лечение. Однако исходно большие объемы опухоли, низкий соматический статус больного, высокая токсичность одновременной химиолучевой терапии не позволяют рекомендовать данный подход значитель-

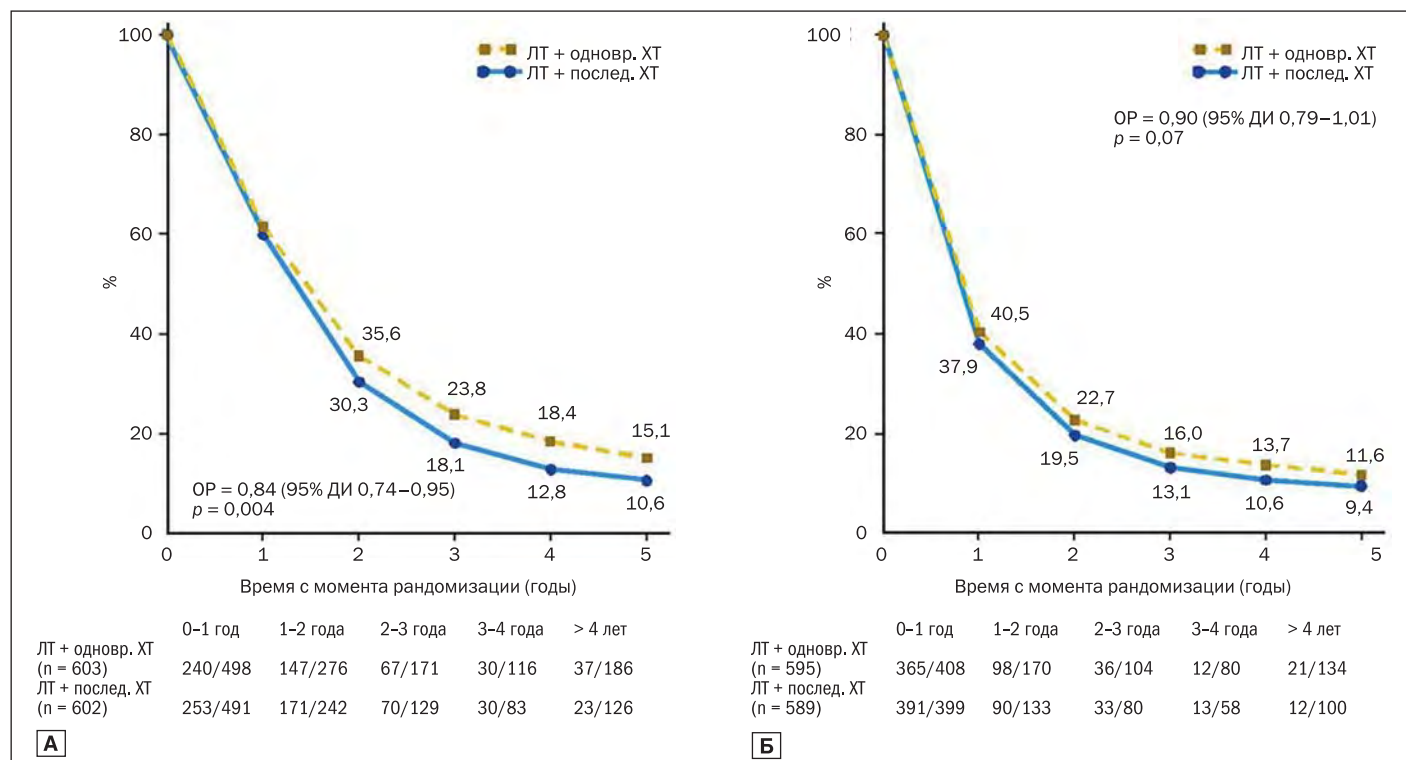


Рис. 12.7. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, по данным метаанализа, после химиолучевой терапии местнораспространенного НМРЛ (сравнение одновременной и последовательной химиолучевой терапии). А. Общая выживаемость. Б. Выживаемость без прогрессирования.

ной части больных местнораспространенными формами рака легкого. В таких случаях на первом этапе целесообразно проведение четырех курсов ХТ с последующей лучевой терапией по радикальной программе. Препаратами выбора в данном случае являются цисплатин, карбоплатин, эпопозид, паклитаксел, доцетаксел, винорельбин, пеметрексед. В метаанализе 41 исследования фазы 2 и фазы 3, проводившегося за последние 20 лет, не было найдено увеличения выживаемости больных с неоперабельным НМРЛ стадии III при проведении консолидирующей терапии после стандартной химиолучевой терапии [6].

В 2018 г. были опубликованы данные исследования по применению моноклонального антитела к PD-L1, дурвалумаба, после химиолучевой терапии при НМРЛ стадии III. Выживаемость без прогрессирования в группе терапии дурвалумабом была выше на 11,6 мес (17,2 мес в сравнении с 5,6 мес в группе плацебо). Поддерживающая терапия дурвалумабом увеличила также ОВ в сравнении со стандартной химиолучевой терапией (стратифицированное отношение риска смерти составило 0,68 (99,73% ДИ 0,47–0,997), $p = 0,0025$) [7]. Результаты этого исследования явились основанием для регистрации дурвалумаба после химиолучевой терапии и внесения этого режима в стандарты лечения NCCN.

На сегодняшний день вопрос дозы в лучевой терапии рака легкого становится важнейшим в связи с развитием радиотерапевтической техники и появления новых подходов к облучению. В исследовании RTOG 0716, направленном на улучшение местного контроля заболевания, не была подтверждена значимость высокодозной химиолучевой терапии в дозе до 74 Гр и было показано, что подходы в технологиях облучения, контроль качества лучевой терапии, лучевая токсичность могут значимо влиять на результаты лечения [8]. В настоящее время рекомендованные суммарные дозы при лучевой терапии составляют 60 Гр в стандартном режи-

ме фракционирования: 2 Гр один раз в день, однако более высокие разовые и суммарные дозы облучения связаны с улучшением показателей местного контроля (рис. 12.8).

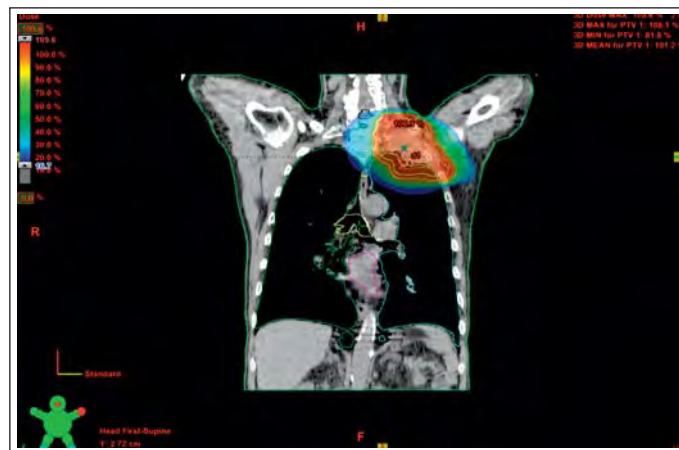


Рис. 12.8. Объемы облучения больного с местнораспространенным НМРЛ. Повышение дозы в зоне опухоли до 57,2 Гр за 22 фракции.

Химиолучевая терапия сопровождается явлениями острой лучевой токсичности и проявляется клинической картиной эзофагита, лучевого пульмонита, а также гематологической токсичностью.

Клинические проявления лучевого эзофагита способны уменьшить щадящая диета, противовоспалительные, обволакивающие средства, антибактериальные препараты.

Лучевой пульмонит после курса облучения рентгенологически определяется практически у всех больных, но только у 30% из них сопровождается клиническими проявлениями (рис. 12.9).

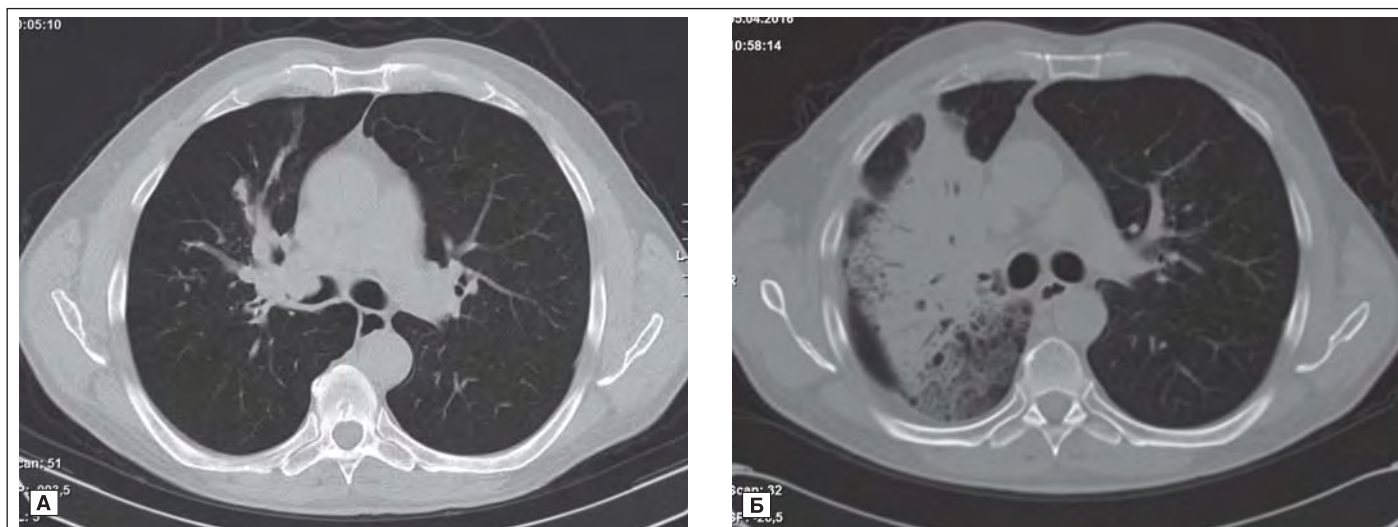


Рис. 12.9. Химиолучевая терапия рака правого легкого. Лучевая токсичность. А. До лечения. Б. Через 3 месяца после лучевой терапии. Постлучевой пульмонит.

Для купирования симптомов лучевой токсичности применяют противовоспалительные препараты, кортикостероиды.

Оценку ответа на лечение могут затруднять рентгенологические признаки постлучевого фиброза.

У 30% больных развивается местный рецидив, более чем у 60% больных — отдаленное прогрессирование заболевания.

В проспективных рандомизированных исследованиях не было выявлено улучшения результатов лечения при добавлении к стандартной химиолучевой терапии хирургического лечения.

Все больные нуждаются в длительном наблюдении с целью выявления рецидива заболевания и вторых опухолей, а также для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний.

Стереотаксическая радиотерапия

Стереотаксическая радиотерапия является методом выбора при ранних стадиях НМРЛ при наличии у больных противопоказаний к хирургическому лечению. Этот метод позволяет достигать стойкого местного контроля заболевания в 90% случаев (рис. 12.10).

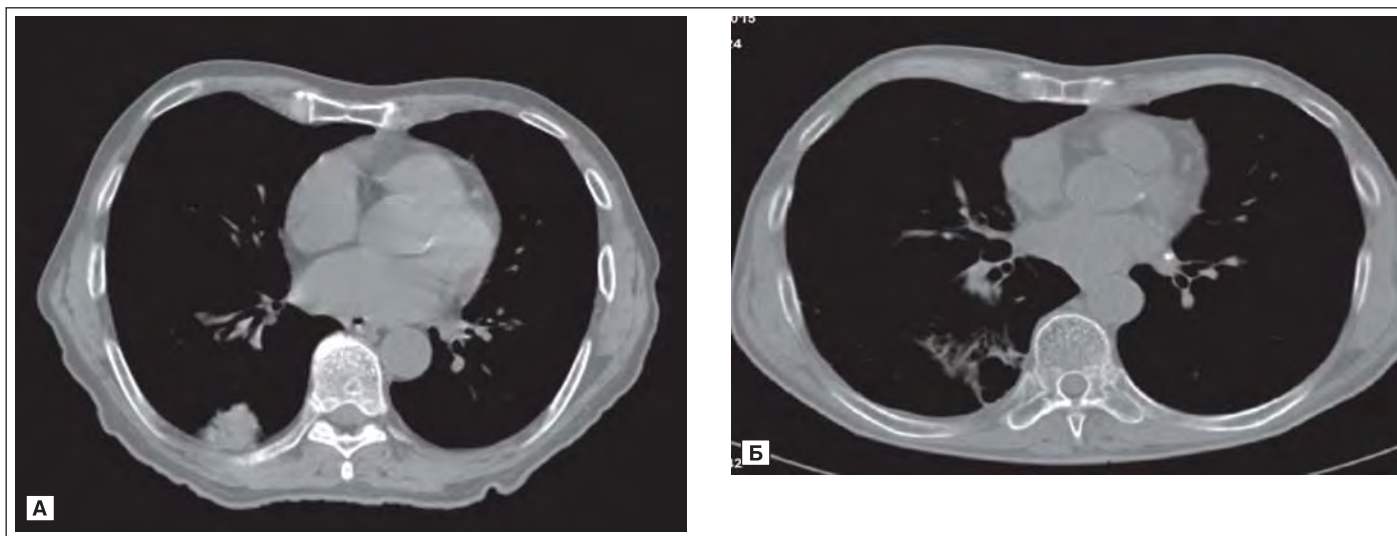


Рис. 12.10. Стереотаксическая радиотерапия периферического рака правого легкого. А. До лечения. Б. Через 4 месяца после лечения. Полная регрессия опухоли.

Стереотаксическая радиотерапия представляет собой высокоточную лучевую терапию с использованием больших доз за небольшое количество фракций. По данным Американского общества радиационной онкологии (ASTRO), частота проведения стереотаксической радиотерапии возрастает с 11% у больных в возрасте 60 лет до 39% у больных в возрасте 90 лет. При стереотаксической радиотерапии биологически эквивалентная доза, подводимая к опухоли, должна составлять ≥ 100 Гр за 1–10 фракций, на основании принципов

«риск-адаптивной» терапии, т. е. не превышая нагрузки на здоровые органы.

При стереотаксической радиотерапии используется специальная радиотерапевтическая техника, она хорошо переносится больными и не снижает качества жизни во время лечения. В процессе облучения сдвиг опухоли за счет дыхательных движений можно снизить посредством брюшной компрессии и задержки дыхания. Кроме того, облучение может проводиться на части дыхательного цикла.

Для точной визуализации опухоли во время лечения применяют КТ в коническом пучке или трекинг (отслеживание опухоли в пространстве по рентгеноконтрастным меткам).

После стереотаксической радиотерапии развивается выраженный фиброз в зоне облучения и необходим динамический рентгенологический контроль с целью исключения местного рецидива в зоне фиброза (рис. 12.11).

У 20% больных отмечается рецидив заболевания, в основном в виде отдаленного прогрессирования, в среднем через 9,6 мес.

Длительное наблюдение за больными дает возможность выявить локорегионарный рецидив, вторые опухоли легкого (до 6%) и провести радикальное лечение.

Основные положения

- Лучевая терапия — один из ведущих методов паллиативной и радикальной терапии при раке легкого.
- Современным стандартом терапии при неоперабельном НМРЛ ранних стадий являются стереотаксическая радиотерапия и радиохirurgия.
- Химиолучевая терапия до суммарной дозы 60 Гр с использованием схем с препаратами платины — стандарт терапии при неоперабельном НМРЛ стадии III.

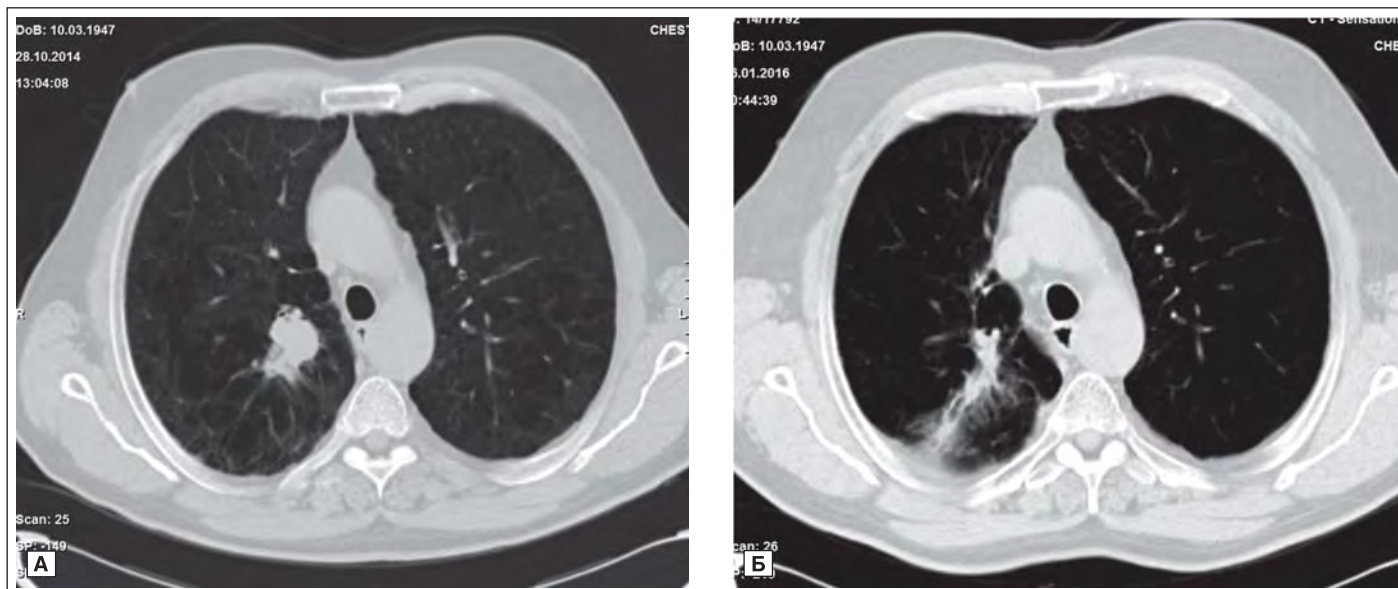


Рис. 12.11. Постлучевой фиброз после стереотаксической радиотерапии. А. До лечения. Б. Постлучевой фиброз через 4 месяца после стереотаксической радиотерапии.

- Визуальный контроль положения опухоли и методики контроля за дыхательными движениями обеспечивают максимальную дозу на опухоль и минимизируют повреждение здоровых тканей.

Литература

1. Benedict S. H., Yenice K. M., Followill D. et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101. *Med Phys* 2010; 37:4078–4101.
2. Chang J. Y., Senan S., Paul M. A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16:630–637.
3. Curran W. J. Jr, Paulus R., Langer C. J. et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1452–1460.
4. Mauguen A., Le Pechoux C., Saunders M. I. et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30:788–797.
5. Auperin A., Le Pechoux C., Rolland E. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2181–2190.
6. Tsujino K., Kurata T., Yamamoto S. et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 2013; 8:1181–1189.
7. Antonia S. J., Villegas A., Daniel D. et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 25:1–9.
8. Bradley J. D., Paulus R., Komaki R. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:187–199.

А. В. Смолин, Е. В. Крюков

Введение

Метастатическое поражение головного мозга встречается при многих злокачественных новообразованиях, но наиболее часто — при раке легкого [1]. Подходы к лечению метастазов в головном мозге по большей части разработаны без учета органной принадлежности первичной опухоли, однако, поскольку около 50% всех случаев метастазов в головном мозге составляет рак легкого [2], возможна экстраполяция данных, полученных в этих исследованиях, на когорту больных раком легкого. Исторически локальные подходы (хирургия, лучевая терапия) превалировали над системной терапией в силу ограниченной эффективности последней в то время. В последнее время поиск эффективных и безопасных методов лечения метастатического поражения ЦНС при раке легкого приобрел особую актуальность. Это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась, что, с одной стороны, привело к росту числа случаев диагностики метастазов в головном мозге, а с другой — увеличило вероятность дожития до нейрокогнитивных расстройств вследствие поздних лучевых реакций. Во-вторых, случаи изолированного прогрессирования в головном мозге относительно редки. Как правило, отмечается прогрессирование как интракраниально, так и экстракраниально, что увеличивает роль системной терапии. Появление в последние годы современных противоопухолевых препаратов существенно изменило подходы к лечению больных раком легкого с метастазами в головном мозге.

Эпидемиология

ЦНС стоит на первом месте по частоте метастатического поражения [3]. Уже в момент установления диагноза метастазы в головном мозге обнаруживаются более чем у 10,7% пациентов с НМРЛ и 15,1% при МРЛ, что в 7 раз чаще, чем при раке пищевода и меланоме, и в 13 раз чаще, чем при трижды негативном раке молочной железы [4]. Необходимо обратить внимание, что даже в группе пациентов с потенциально резектабельным раком I–II стадии без экстракраниальных метастазов в 11% случаев они обнаруживаются в головном мозге [5], что указывает на необходимость включения МРТ головного мозга в программу стадирования пациентов с НМРЛ. При распространенном и диссеминированном НМРЛ частота метастатического поражения ЦНС достигает 39% [3]. НМРЛ с наличием активирующих мутаций EGFR и транслокацией ALK характеризуется в два раза более высокой вероятностью метастазов в ЦНС, у 25% пациентов в дебюте и у 50–60% в конце наблюдения будут диагностированы метастазы в головном мозге [6–9].

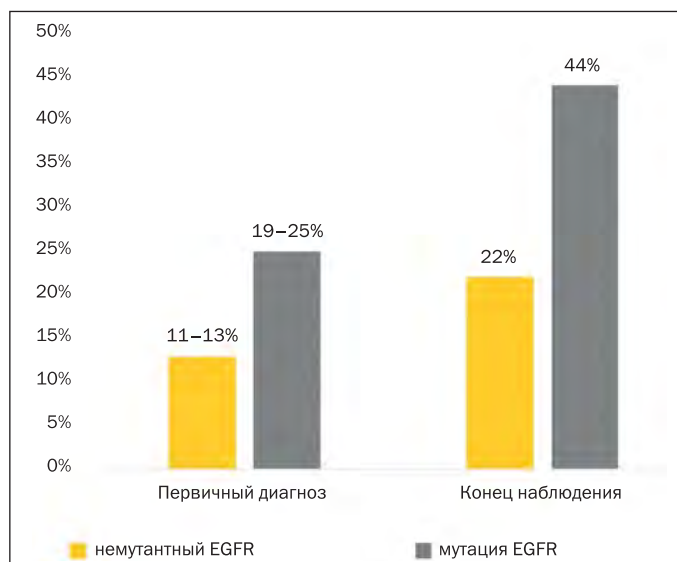


Рис. 13.1. Частота развития метастазов в ЦНС в зависимости от наличия мутации EGFR.

Патогенез

Для возможности метастазирования в ЦНС опухолевой клетке нужно пройти несколько сложных шагов [10]. Каждый шаг грозит гибелью клетки, неудивительно, что только 0,01% из попавших в сосудистое русло становятся метастазами [11]. Каждый шаг регулируется молекулярными механизмами, не все из которых полностью ясны в настоящее время. Помимо способности проникнуть в сосудистое русло, опухолевые клетки должны быть способны проникнуть через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с использованием тканенеспецифических и тканеспецифических адгезивных молекул и протеаз. Затем опухолевая клетка посредством β_1 -интегринов фиксируется на базальной мембране сосуда и начинает экспрессировать стимулирующие астроциты цитокины, которые скапливаются у формирующегося метастаза. В свою очередь астроциты за счет экспрессии ростовых факторов осуществляют функцию поддержки метастаза. Опухолевые клетки также окружены активированной микроглией, присутствующими макрофагоподобными клетками, активность которых регулируется балансом факторов, стимулирующих и ингибирующих опухоль. Особенностью головного мозга является инфильтрация его миелиоидными супрессирующими клетками, формирующими иммуносупрессивное окружение в ткани головного мозга. Более того, опухоль способна, используя АТФ-связывающий кассетный транспортер 1 (TAP1), отключать иммунный ответ Т-клеток. Таким образом, спо-

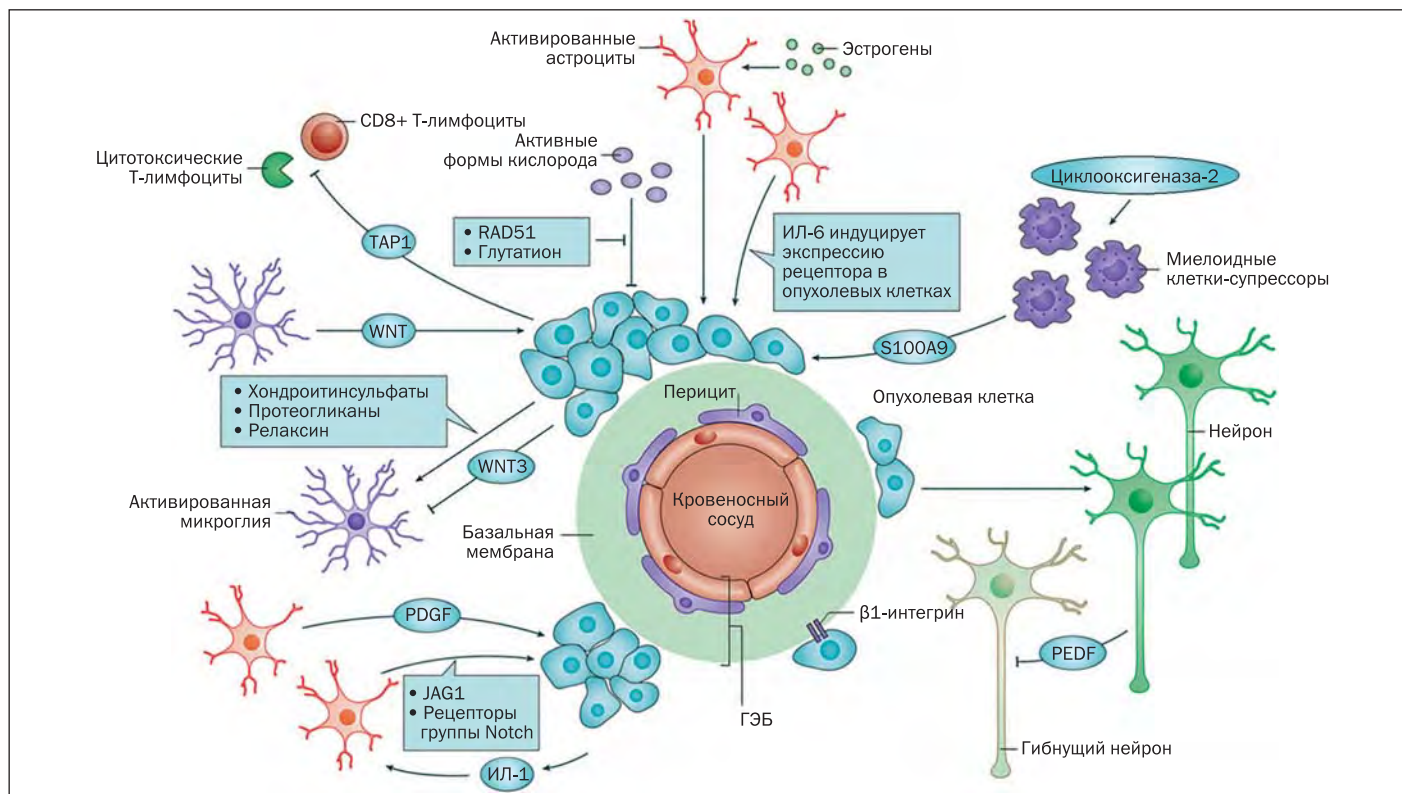


Рис. 13.2. Молекулярные механизмы метастазирования в головной мозг.

способность астроцитов поддерживать растущий метастаз в комбинации с иммуносупрессивным окружением создает идеальные условия для развития опухолевых клеток рака легкого в головном мозге [12].

Клиника

Клиническая картина зависит от локализации метастазов, их объема, наличия отека. Всем онкологическим пациентам при развитии неврологических или когнитивных нарушений показано неврологическое обследование, МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Развитие неврологических нарушений в большинстве случаев обусловлено увеличивающимися в объеме метастазами и окружающим их отеком, реже кровоизлиянием в метастаз, окклюзией ликворопроводящих путей. Выделяют типичные симптомы метастазов в головном мозге.

1. Головная боль — наиболее часто встречающийся симптом, ее наличие отмечают около половины всех пациентов с метастазами в головном мозге. При локализации метастазов в задней черепной ямке частота и интенсивность головных болей возрастает. На высоте головных болей может развиваться рвота, которая приносит облегчение на короткий период или вообще его не приносит.

2. Локальные неврологические симптомы зависят от локализации метастазов, проявления весьма вариabельны, встречаются от 20 до 40% пациентов.

3. Когнитивные нарушения, включая нарушения памяти, нарушения личности, встречаются у каждого третьего пациента с метастазами в головном мозге. Однако подобные нарушения могут быть также обусловлены метаболической энцефалопатией, которая встречается у 60% онкологических пациентов [6].

4. Судороги — отмечаются у 10–20% пациентов. Развиваются, как правило, при супратенториальной локализации метастазов и воздействии их на кору головного мозга, но могут развиваться и как проявление гипертензионно-дислокационного синдрома, развивающегося на фоне отека головного мозга.

5. Вторичные повреждения головного мозга развиваются вследствие кровоизлияния при распаде метастаза, инвазии в сосуд или эмболизации сосудов опухолевым тромбом. В целом интракраниальные кровоизлияния встречаются при НМРЛ реже, чем при метастазах рака почки или меланомы. Частота этих событий невелика. Но риск развития интракраниальных кровоизлияний в 4,79 раза выше ($P = 0,0076$) при наличии метастазов в головном мозге, чем при их отсутствии (15,5 события/1000 человеко-лет vs 3,2 события/1000 человеко-лет) [40].

Факторы прогноза

В 2012 г. опубликованы данные многоцентрового ретроспективного исследования (1985–2007 гг.), направленного на выявление факторов прогноза течения онкологического заболевания у пациентов с метастатическим поражением головного мозга [39]. В результате одно- и многофакторного анализа такими факторами при НМРЛ стали: возраст, общесоматический статус, наличие экстракраниальных метастазов и количество метастазов в головном мозге (табл. 13.1).

Таблица 13.1. Прогнозирование выживаемости при метастазах НМРЛ

Мелкоклеточный рак легкого				
Прогностический фактор	Критерии оценки (баллы)			Баллы
	0	0,5	1,0	
Возраст (лет)	> 60	50–60	< 50	
Общесоматический статус по шкале Карновского	< 70	70–80	90–100	
Экстракраниальные метастазы	Присутствуют	–	Отсутствуют	
Количество метастазов	> 3	2–3	1	
Сумма баллов:				

Медиана выживаемости (мес) при сумме баллов: 0–1,0 = 3,0; 1,5–2,0 = 5,5; 2,5–3,0 = 9,4; 3,5–4,0 = 14,8.

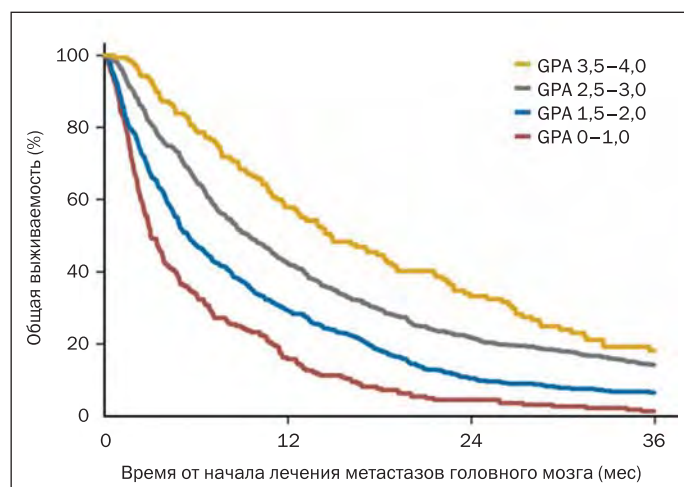


Рис. 13.3. Общая выживаемость в зависимости от количества баллов по шкале GPA.

Данная прогностическая шкала имеет существенные ограничения, связанные с тем, что анализ проводился в эру до появления таргетной терапии. Соответственно, эту шкалу допустимо использовать у пациентов без активирующих мутаций.

Общие подходы к лечению пациентов с метастазами НМРЛ в головном мозге

Хирургия

Хирургическое лечение является методом выбора для пациентов с крупными метастазами в головном мозге, вызывающими выраженный масс-эффект. Как правило, такой подход предполагается при солитарных образованиях, однако в случае множественного поражения головного мозга при наличии образования в головном мозге, угрожающего жизни, особенно при его локализации в задней черепной ямке, возможно его хирургическое удаление с последующим подключением радиотерапии и/или системного лекарственного лечения.

Радиотерапия и радиохирurgia

Облучение всего головного мозга (ОВГМ) исторически было наиболее эффективным лечением метастазов в головном мозге. Преимуществом ОВГМ является воздействие на все опухолевые клетки, расположенные в головном мозге. После радиохирургии или хирургии ОВГМ снижает риск интракраниального прогрессирования и неврологической смерти (28% при ОВГМ, 44% — при наблюдении), но не влияет на общую выживаемость пациентов [19]. Эти данные были ранее подтверждены в нескольких рандомизированных и ретроспективных исследованиях. Расплатой за снижение риска интракраниального прогрессирования при ОВГМ у пациентов с 1–3 метастазами является увеличение риска развития нейрокогнитивных расстройств по сравнению со стереотаксической радиохирургией (СРХ). Через 3 месяца после окончания лучевой терапии ухудшение когнитивных функций в группе пациентов, получивших комбинацию ОВГМ и СРХ, отмечено у 91,7% по сравнению с 63,5% в группе СРХ [4]. В настоящее время разрабатываются новые технологии, которые позволяют снижать токсичность ОВГМ, что может расширить возможности применения ОВГМ у пациентов без драйверных мутаций. В исследовании RTOG 0614 была продемонстрирована возможность снижения токсичности ОВГМ при применении мемантина во время и после лучевой терапии (длительность приема 24 недели). Мемантин снизил на 21% риск ухудшения нейрокогнитивных функций по сравнению с плацебо [5]. Применение современных методик ОВГМ с экранированием гиппокампа, как это было продемонстрировано в исследовании «NRG Oncology CC001», позволяет снизить риски нейрокогнитивных расстройств еще на 24% по сравнению с ОВГМ на фоне приема мемантина.

Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) обладает рядом важных достоинств по сравнению с ОВГМ. При использовании ее в режиме радиохирургии облучение

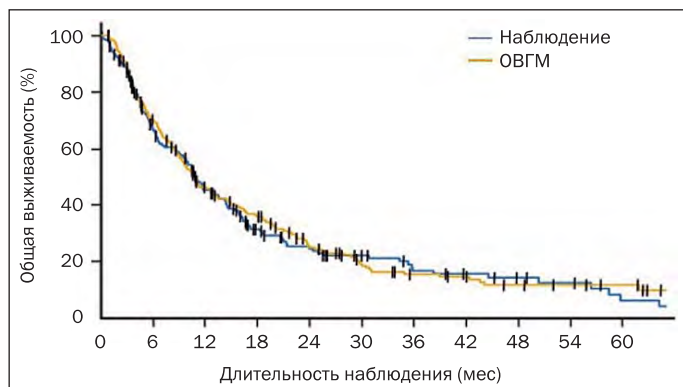


Рис. 13.4. Влияние облучения всего головного мозга на общую выживаемость.

всех очагов может быть осуществлено за один сеанс, в режиме гипофракционирования — за 5 сеансов. СРТ позволяет проводить конформное высокопрецизионное лечение с минимизацией облучения здоровых тканей. СРТ, проведенная в адекватных дозах, демонстрирует сравнимую эффективность с хирургическим лечением при меньшем числе осложнений. Локальный контроль достигается почти у 90% пациентов. Существует возможность повторной СРХ [13]. Ограничивает применение СРТ количество метастазов более 4–5, размеры метастазов более 3 см. Вместе с тем СРХ может быть безопасно применена для облучения до 10 очагов с общим объемом ≤ 15 мл [44]. Но во всех этих случаях необходимо обсуждение дополнительных методов лечения: ОВГМ, хирургия и системная терапия.

Лекарственная терапия при метастазах НМРЛ в ЦНС

Эффективность лекарственного лечения метастазов в ЦНС существенно ограничивается гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). ГЭБ — физиологический барьер между кровеносной системой и ЦНС. Главная функция ГЭБ — защита нервной ткани от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. Пассивная проницаемость ГЭБ зависит от молекулярной массы вещества (чем она меньше, тем проницаемость выше), от липофильности препарата (чем она выше, тем проницаемость выше). Активный транспорт через ГЭБ осуществляется как из кровеносного русла в ткань мозга, так и в обратном направлении. Одним из наиболее активных транспортеров из мозга в кровеносное русло является Р-гликопротеин. Чем выше сродство лекарственного средства к Р-гликопротеину, тем активнее препарат выводится из головного мозга. Таким образом, даже если лекарственное средство хорошо проникает через ГЭБ, но при этом имеет высокое сродство к Р-гликопротеину, то концентрация его в ЦНС будет

низкой. Для переноса через ГЭБ высокомолекулярных биологических соединений используется везикулярный транспорт. Для метастазов в ЦНС характерным является активное накопление контраста. Учитывая высокую массу контраста, его неспособность проникнуть через ГЭБ в норме, это свидетельствует о том, что при метастазах ГЭБ разрушен. Однако для микрометастазов с нормально функционирующим ГЭБ способность препарата проникать через него чрезвычайно важна, и ее необходимо учитывать при назначении лекарственных средств. Традиционная платиносодержащая ХТ обладает ограниченной эффективностью при активных метастазах НМРЛ в головном мозге. Стандартный режим при аденокарциноме — препарат платины с пеметрекседом — в исследовании II фазы продемонстрировал 40% уровень объективного ответа, сопоставимый с экстракраниальным ответом на лечение [2].

Метастазы в ЦНС при НМРЛ с драйверными мутациями

Мутации EGFR

Подходы к лечению метастазов в ЦНС НМРЛ при мутации EGFR в настоящее время находятся в процессе эволюционных изменений. Это обусловлено в первую очередь появлением необратимых ингибиторов EGFR 2-го (афатиниб) и особенно 3-го поколения (осимертиниб). Вероятно, те принципы, которые были заложены в лечении метастазов головного мозга ИТК 1-го поколения, могут быть только ограниченно перенесены на ИТК 3-го поколения.

Терапия ИТК EGFR 1-го поколения

В рандомизированные клинические исследования ИТК 1-го поколения (эрлотиниб, gefitinib) пациенты с метастазами в головной мозг не включались. Именно поэтому данные об эффективности ИТК EGFR 1-го поколения основываются на результатах небольших по числу пациентов ретроспективных и проспективных исследований II фазы (табл. 13.2).

Серьезным ограничением эффективности ИТК EGFR 1-го поколения является низкая проницаемость ГЭБ. Так, только 5,8% эрлотиниба проникает в ликвор через ГЭБ. Но достигаемая концентрация при такой степени проницаемости превышает медиану ингибирующей концентрации для опухолевых клеток и является достаточной для реализации клинического ответа на терапию [43]. Непосредственная эффективность ИТК 1-го поколения достаточно высока и, по данным различных авторов, приближается к 80%. Уровень интракраниального контроля превышает 90%. Видимо, именно особенности фармакокинетики ИТК 1-го поколения являются причиной их недостаточной эффективности в ЦНС, что выражается в высокой частоте изолированного поражения головного мозга при про-

Таблица 13.2. Эффективность ИТК EGFR при метастазах в ЦНС

Исследование	Препарат	Критерии включения	Годы набора	N с МТС ГМ/Н без ЛТ	Медиана ИК контроля (мес)	ПР	ЧР	СЗ	ПЗ
Park et al. Lung Cancer 2012	Эрлотиниб/гефитиниб	Бессимптомные МТС без ЛТ	2006–2010	27/27	6,6	0%	85%	11%	4%
Iuchi et al. Lung Cancer 2013	Гефитиниб	В основном бессимптомные МТС без ЛТ	2007–2012	41/41	14,5	32%	56%	10%	2%
Wu et al. Ann Oncol 2013	Эрлотиниб	Бессимптомные МТС, стабильная ЭК болезнь после 1-й линии ХТ	2008–2010	8/8	10,1 (часть без мутации EGFR)	13%	63%	13%	13%

ГМ — головной мозг; ИК — интракраниальный; МТС — метастазы; ЭК — экстракраниальная.

грессировании. Облучение головного мозга после интракраниального прогрессирования позволяет увеличивать время до последующего прогрессирования до 12,6 мес [26]. Метаанализ 12 наблюдательных исследований показал, что ЛТ перед таргетной терапией увеличивает четырехмесячную ВБП ($P = 0,03$), улучшает двухлетнюю общую выживаемость ($P = 0,05$), одновременно приводит к увеличению неврологической токсичности [36]. Позднее было опубликовано крупное ретроспективное исследование, подтвердившее улучшение результатов лечения при применении сначала СРХ и ОВГМ по сравнению с таргетной терапией в дебюте и применение ЛТ при прогрессировании. Медиана ОВ при СРХ + ИТК — 46 мес, ОВГМ + ИТК — 30 мес, ИТК + ЛТ — 25 мес [23].

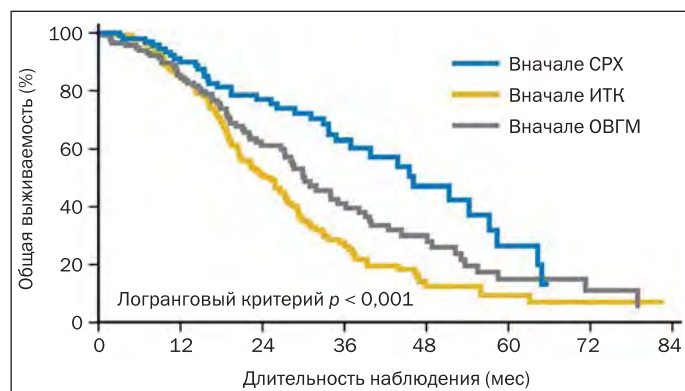


Рис. 13.5. Общая выживаемость пациентов с метастазами в головном мозге в зависимости от начального варианта терапии.

Терапия ИТК EGFR 2-го поколения

Доклинические данные продемонстрировали потенциальную способность афатиниба проникать через ГЭБ в концентрациях, способных ингибировать рост опухолевых клеток. Афатиниб, необратимый ИТК EGFR, один из первых препаратов, в программу изучения которого была включена оценка его эффективности при метастазах в ЦНС. В настоящее время доступны данные подгрупповых анализов как отдельных рандомизированных исследований, так и объединенных анализов. В исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 изначально

но был запланирован подгрупповой анализ времени до прогрессирования, общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа у пациентов с бессимптомными метастазами в головном мозге ($n = 35$ и $n = 46$ соответственно). В последующем анализе обоих исследований в объединенной когорте пациентов ($n=81$) было продемонстрировано статистически значимое увеличение времени до прогрессирования в группе афатиниба по сравнению с ХТ (8,2 vs 5,4 мес; ОР 0,50; $P = 0,0297$). Частота объективного ответа в исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 составила 70 и 75% соответственно.

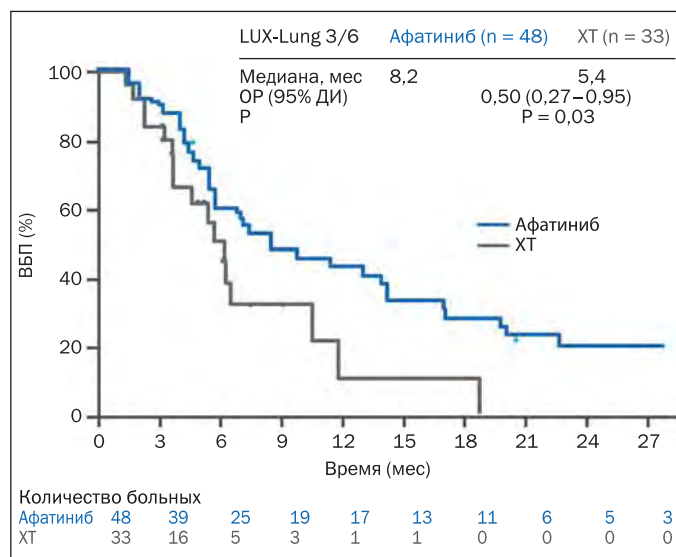


Рис. 13.6. LUX-Lung 3/6: время до прогрессирования у пациентов в группе частых мутаций и с метастазами в головной мозг.

Интересно, что и как при ИТК 1-го поколения в данном исследовании отмечен лучший контроль заболевания, если вначале было проведено ОВГМ [33]. Афатиниб снижал риск интракраниального прогрессирования у пациентов без метастазов в головном мозге, причем частота прогрессирования в ЦНС была ниже, чем частота экстракраниального прогрессирования (31 vs 52%). Риск прогрессирования в ЦНС у пациентов без его поражения в анамнезе был крайне низок (6% в

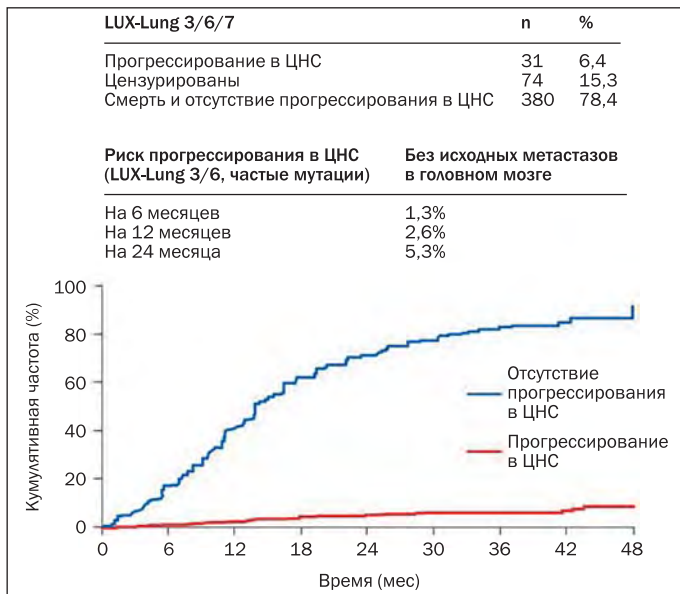


Рис. 13.7. LUX-Lung 3/6/7: конкурирующий риск прогрессирования у пациентов без исходных метастазов в головном мозге.

исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6). Экстракраниальное прогрессирование у пациентов без метастазов в ЦНС было отмечено в 78%. Важно, что афатиниб демонстрировал высокую эффективность в ЦНС при применении стандартных доз [12]. Имеются отдельные наблюдения, свидетельствующие о возможности достижения интракраниального ответа при терапии афатинибом после прогрессирования на ИТК 1-го поколения. В исследовании Hoffknecht с соавт. частота объективного ответа составила 35%, стабилизация заболевания — 66%, изолированное церебральное прогрессирование — 23% [18]. Подобного рода сообщения указывают на наличие потенциала использования афатиниба при метастазах в ЦНС, в том числе после интракраниального прогрессирования на ИТК 1-го поколения.

Терапия ИТК EGFR 3-го поколения

Уже на доклинических моделях осимертиниб продемонстрировал более высокую способность проникать через ГЭБ. При ПЭТ ^{11}C осимертиниб показал значительно более высокую экспозицию по сравнению с ^{11}C роцилетинибом и ^{11}C гефитинибом. Концентрация осимертиниба в ликворе была в 3,4 раза выше, чем в плазме [29]. Этот феномен объясняется низким сродством осимертиниба и Р-гликопротеина, соответственно низкой скоростью выведения из ЦНС с формированием эффекта накопления препарата [29].

Предполагаемая эффективность осимертиниба при метастазах в ЦНС была подтверждена в целом ряде рандомизированных исследований. В запланирован-

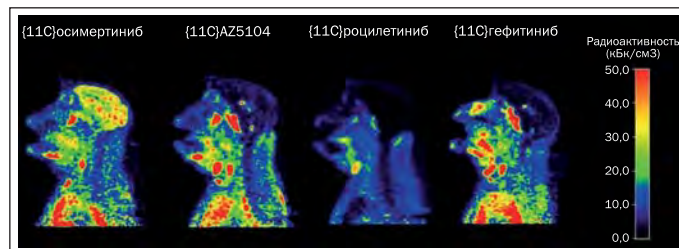


Рис. 13.8. ПЭТ, демонстрирующая высокую концентрацию ^{11}C осимертиниба в головном мозге обезьян.

ном подгрупповом анализе исследования FLAURA, включавшего 116 первичных пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ и метастазами в ЦНС. Время до прогрессирования было больше в подгруппе пациентов, получавших осимертиниб по сравнению с эрлотинибом или гефитинибом (15,2 vs 9,6 мес; ОР 0,48) [37]. В рандомизированное исследование III фазы AURA, изучавшее эффективность осимертиниба у пациентов с прогрессированием на ИТК 1-го поколения и наличием мутации T790M, были включены 144 пациента с метастазами в ЦНС. ВБП была выше в группе осимертиниба по сравнению со стандартной ХТ (8,5 vs 4,2 мес; ОР 0,32) [24]. Таким образом, осимертиниб демонстрирует непревзойденную эффективность при метастазах в ЦНС, включая поражение мягкой и паутинной мозговых оболочек как у пациентов с мутацией T790M после прогрессирования на ИТК 1-го поколения, так и у ранее не леченных больных с частыми мутациями EGFR. Благоприятный профиль токсичности обеспечивает высокое качество жизни.

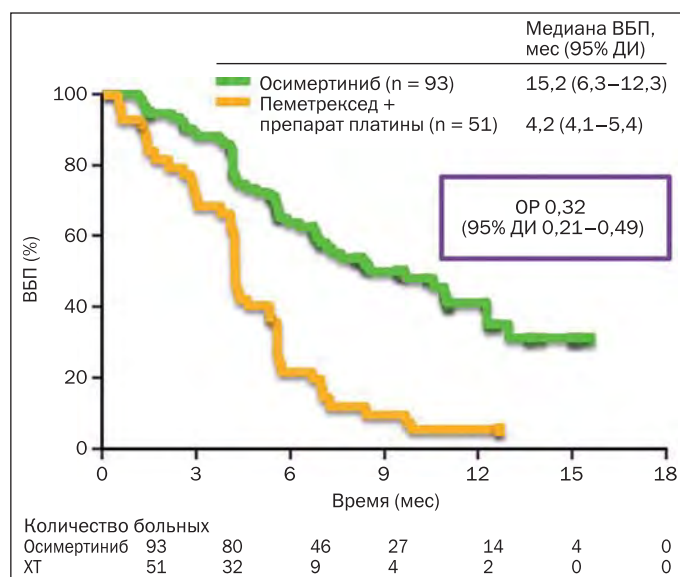


Рис. 13.9. Исследование AURA. ВБП у пациентов с метастазами в ЦНС.

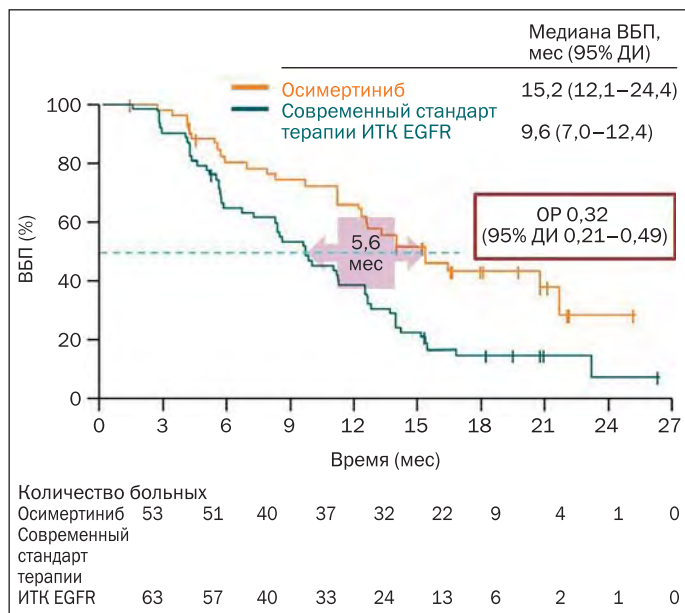


Рис. 13.10. Исследование FLAURA. ВВП у пациентов с метастазами в ЦНС на момент включения в исследование.

Транслокации ALK

Кризотиниб — ингибитор тирозинкиназ ALK, MET, ROS1. Во многих исследованиях, включая исследования III фазы, применение кризотиниба показало более высокие ВВП и частоту объективного ответа и лучшее качество жизни по сравнению с ХТ [34]. Ретроспективный совокупный анализ исследований PROFILE 1005 и 1007 оценивал эффективность кризотиниба при стабильных метастазах в ЦНС с предшествующим локальным лечением или без него. Интракраниальный объективный ответ составил 18%, контроль заболевания на 12-й неделе у 56% пациентов. Медиана времени до интракраниального прогрессирования у пациентов с ранее не леченными метастазами в головном мозге составила 7 месяцев. В группе пациентов, которым вначале проводили локальное лечение метастазов в головном мозге, отмечено увеличение частоты (33%) и длительности интракраниальных ответов, 12-недельный контроль был достигнут у 62% больных с медианой времени до прогрессирования 13,2 мес. Необходимо отметить, что данные анализа указывают, что у 70% пациентов без локального лечения и у 72% после локального лечения метастазы прогрессируют в ЦНС [8]. Причем медиана времени до интракраниального прогрессирования при использовании кризотиниба и ХТ статистически не различается [35]. Объяснением невысокой эффективности кризотиниба в отношении метастазов в ЦНС может быть низкая пассивная проницаемость препарата через ГЭБ и активное выведение препарата посредством Р-гликопротеина, следствием чего становится то, что концентрация кризотиниба в ликворе в 4 раза ниже, чем в плазме [7].

Алектиниб — ингибитор ALK 2-го поколения в рандомизированных клинических исследованиях III фазы — продемонстрировал преимущество как по сравнению с ХТ у пациентов с прогрессированием после терапии кризотинибом, так и над кризотинибом в первой линии терапии. В отличие от кризотиниба и церитиниба алектиниб не является субстратом для Р-гликопротеина и не выводится из ЦНС, концентрация алектиниба в ликворе и плазме практически одинаковая (63–94% концентрации в плазме) [20]. Учитывая потенциально высокую эффективность алектиниба в ЦНС, практически во всех исследованиях с алектинибом был запланирован отдельный анализ его эффективности у пациентов с метастазами в ЦНС. В исследовании ALUR (сравнение алектиниба и ХТ после прогрессирования после терапии кризотинибом) были включены 24 пациента с измеряемыми метастазами в ЦНС. Частота объективного ответа при применении алектиниба составила 54%, при ХТ — 0%. Время до прогрессирования в ЦНС, время длительности ответа было больше в группе алектиниба [25]. В первой линии алектиниб сравнивался с наилучшим стандартом того времени — кризотинибом. Опубликованы данные двух рандомизированных исследований III фазы. Первое проведено на японской популяции (J-ALEX), в него были включены 43 ALK-позитивных больных с метастазами в головном мозге. Алектиниб продемонстрировал улучшение времени до прогрессирования (ОР 0,08) [17]. В аналогичном глобальном исследовании ALEX помимо увеличения ВВП в общей популяции алектиниб по сравнению с кризотинибом в группе с измеряемыми метастазами в головном мозге увеличил частоту интракраниальных ответов (81 vs 50%), длительность интракраниального контроля болезни (17,3 vs 5,5 мес). Алектиниб эффективно контролировал интракраниальное течение заболевания, снижая более чем в 4 раза риск прогрессирования в ЦНС [27].

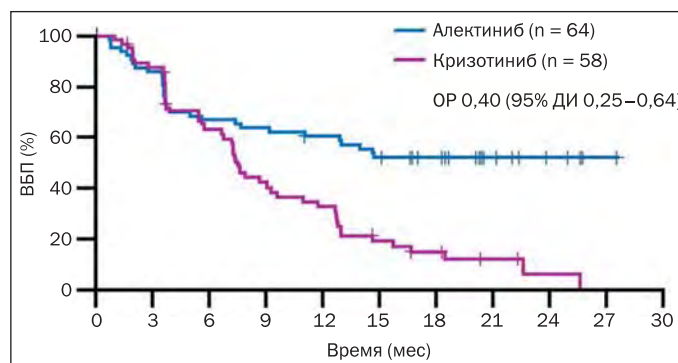


Рис. 13.11. Исследование ALEX. Время до прогрессирования у пациентов с исходными метастазами в ЦНС.

Церитиниб — ингибитор ALK 2-го поколения, более эффективен, чем ХТ, в отношении метастазов в ЦНС. Не изучался в сравнении с кризотинибом и алек-

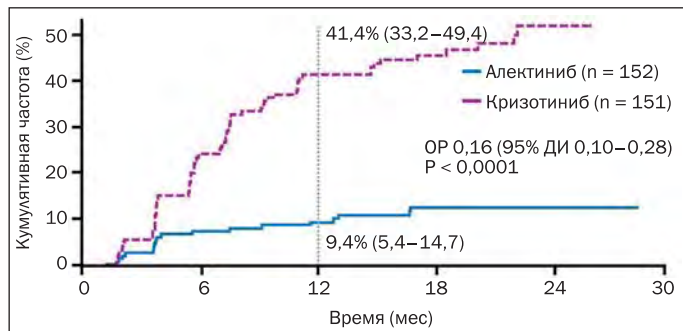


Рис. 13.12. Исследование ALEX. Кумулятивная частота возникновения метастазов в ЦНС.

тинибом. Спектр токсичности существенно отстает от кризотиниба и тем более алектиниба. Церитиниб является субстратом для Р-гликопротеина, концентрация его в ликворе ниже, чем в плазме. Отсутствие прямых сравнительных исследований с алектинибом не позволяет корректно оценить преимущество одного или другого препарата, однако если сравнить время до прогрессирования у пациентов с метастазами в ЦНС, то при лечении алектинибом в исследовании ALEX через 27 месяцев медиана не достигнута, тогда как на фоне церитиниба в исследовании ASCEND-4 она составила 16,6 мес при гораздо более высокой токсичности последнего [38].

Иммунотерапия НМРЛ с метастазами в головном мозге

Головной мозг в норме является неприкосновенным для иммунной системы органом. Существует жестко регулируемая система, ответственная за подавление иммунного ответа в головном мозге. Микроокружение формируемого метастаза в головном мозге представлено миелоидными клетками, макрофагами, микроглией и Т-лимфоцитами. Особенностью метастазов в головном мозге является более высокая экспрессия PD-L1 и более низкая инфильтрация Т-лимфоцитами, чем в первичной опухоли. Эти различия в иммунном ответе на первичную опухоль и метастазы в головном мозге нашли свое отражение в особенностях клинического ответа на иммунотерапию. В исследовании II фазы изучалась монотерапия пембролизумабом у пациентов с ранее не лечеными или прогрессирующими после локальной терапии бессимптомными метастазами в головном мозге. В когорте пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ у 10 из 34 (29,4%) достигнут интракраниальный объективный ответ. Интересно, что у 7 пациентов отмечены разнонаправленные ответы на терапию: 4 пациента с интракраниальным прогрессированием и частичным экстракраниальным ответом и трое больных с частичным интракраниальным ответом и экстракраниальным прогрессированием [14]. В це-

лом же в настоящее время не накоплено достаточной информации для объективного освещения эффективности терапии ингибиторами контрольных точек метастазов в головном мозге. В подавляющем большинстве случаев пациенты не включались в исследование при наличии метастазов в головном мозге. Однако в клинических испытаниях Keynote 24, Keynote 189 (исследования с пембролизумабом), ОАК (атезолизумаб во второй линии терапии) пациенты после локального лечения метастазов допускались к включению в исследования. Данные по интракраниальному контролю не представлены, однако и в этой подгруппе продемонстрировано увеличение ОБ [31; 10; 29]. В программу раннего доступа к ниволумабу в Италии включили когорту из 409 пациентов с НМРЛ с симптомными или контролируемыми метастазами в головном мозге. Частота объективного ответа составила 17%, контроль опухоли — 40% [9]. В целом иммунотерапия демонстрирует определенную эффективность при метастазах в головном мозге при удовлетворительной переносимости. Необходимы дополнительные исследования по определению оптимальной последовательности иммунной и радиотерапии, в том числе и одновременной радиоиммунотерапии.

Основные положения

- ОБГМ и СРТ/СРХ остаются стандартом лечения метастазов НМРЛ в головном мозге.
- При ОБГМ целесообразно использовать современные методы лучевой терапии с экранированием гиппокампа, особенно в случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни пациента превышает один год.
- Наличие симптомных метастазов является показанием к радиотерапии.
- При опухолях, несущих драйверные мутации, если планируется применение ИТК 2-го поколения (афатиниб), 3-го поколения (осимертиниб), ингибиторов ALK 2-го поколения (алектиниб) в случае бессимптомных метастазов, радиотерапия может быть отложена до интракраниального прогрессирования.
- Если планируется применение ИТК EGFR, ALK 1-го поколения (гефитиниб, эрлотиниб, кризотиниб) у пациентов с метастазами в ЦНС, необходимо рассмотреть возможность применения СРХ/СРТ до ИТК. При наличии множественных мелких бессимптомных метастазов в головном мозге ОБГМ может быть отложена до прогрессирования только при наличии возможности тщательного мониторинга состояния пациента и течения его заболевания.
- Следует избегать сочетания ОБГМ и таргетной терапии из-за угрозы увеличения рисков нейрокогнитивных расстройств. Однако таргетная терапия должна начинаться в ближайшие 2–3 дня после хирургического удаления метастаза или завершения радиотерапии либо радиохирургии.

- У пациентов без драйверных мутаций при наличии метастазов в головном мозге необходимо сначала добиться интракраниального контроля (хирургия, ОБГМ, СРХ), а затем подключить системную ХТ и/или иммунотерапию.

Литература

- Schouten L. J., Rutten J., Huvneers H. A. M., Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma // *Cancer*. 2002. Vol. 94 (10). P. 2698–2705.
- Barnholtz-Sloan J. S., Sloan A. E., Davis F. G., Vignea F. D., Lai P., Sawaya R. E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System // *Journal of Clinical Oncology*. 2004. Vol. 22 (14). P. 2865–2872.
- Riihimäki M., Hemminki A., Fallah M., Thomsen H., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. Metastatic sites and survival in lung cancer // *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2014. Vol. 86 (1). P. 78–84.
- Kromer C., Xu J., Ostrom Q. T., Gittleman H., Kruchko C., Sawaya R., Barnholtz-Sloan J. S. Estimating the annual frequency of synchronous brain metastasis in the United States 2010–2013: A population-based study // *Journal of Neuro-Oncology*. 2017. Vol. 134 (1). P. 55–64.
- Goncalves P. H., Peterson S. L., Vignea F. D., Shore R. D., Quarshie W. O., Islam K., Schwartz A. G., Wozniak A. J., Gadgeel S. M. Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data // *Cancer*. 2016. Vol. 122 (12). P. 1921–1927.
- Han G., Bi J., Tan W., Wei X., Wang X., Ying X., Guo X., Zhou X., Hu D., Zhen W. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: Is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7 (35). P. 56998–57010.
- Stanic K., Zwitter M., Hitij N. T., Kern I., Sadikov A., Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: Impact of EGFR mutation status on incidence and survival // *Radiology and Oncology*. 2014. Vol. 48 (2). P. 173–183.
- Yang P., Kulig K., Boland J. M., Erickson-Johnson M. R., Oliveira A. M., Wampfler J., Jatoi A., Deschamps C., Marks R., Fortner C., Stoddard S., Nichols F., Molina J., Aubry M. C., Tang H., Yi E. S. Worse disease-free survival in never-smokers with ALK+ lung adenocarcinoma // *Journal of Thoracic Oncology*. 2012. Vol. 7 (1). P. 90–97.
- Zhang I., Zaorsky N. G., Palmer J. D., Mehra R., Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer // *The Lancet Oncology*. 2015. Vol. 16 (13). P. e510–e521.
- Gavrilovic I. T., Posner J. B. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology // *Journal of Neuro-Oncology*. 2005. Vol. 75 (1). P. 5–14.
- Liotta L. A., Kohn E. C. Cancer's deadly signature // *Nature Genetics*. 2003. Vol. 33 (1). P. 10–11.
- Steeg P. S. Targeting metastasis // *Nature reviews. Cancer*. 2016. Vol. 16 (4). P. 201–218.
- Clouston P. D., DeAngelis L. M., Posner J. B. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer // *Annals of Neurology*. 1992. Vol. 31 (3). P. 268–273.
- Srivastava G., Rana V., Wallace S., Taylor S., Debnam M., Feng L., Suki D., Karp D., Stewart D., Oh Y. Risk of intracranial hemorrhage and cerebrovascular accidents in non-small cell lung cancer brain metastasis patients // *Journal of Thoracic Oncology*. 2009. Vol. 4 (3). P. 333–337.
- Sperduto P. W., Kased N., Roberge D., Xu Z., Shanley R., Luo X., Sneed P. K., Chao S. T., Weil R. J., Suh J., Bhatt A., Jensen A. W., Brown P. D., Shih H. A., Kirkpatrick J., Gaspar L. E., Fiveash J. B., Chiang V., Knisely J. P. S., Sperduto C. M., Lin N., Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases // *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 30 (4). P. 419–425.
- Kocher M., Soffiotti R., Abacioglu U., Villà S., Fauchon F., Baumert B. G., Fariselli L., Tzuk-Shina T., Kortmann R.-D., Carrie C., Ben Hassel M., Kouri M., Valeinis E., van den Berge D., Collette S., Collette L., Mueller R.-P. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Vol. 29 (2). P. 134–141.
- Brown P. D., Jaeckle K., Ballman K. V., Farace E., Cerhan J. H., Anderson S. K., Carrero X. W., Barker F. G., Deming R., Burri S. H., Ménard C., Chung C., Stieber V. W., Pollock B. E., Galanis E., Buckner J. C., Asher A. L. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: A randomized clinical trial // *JAMA*. 2016. Vol. 316 (4). P. 401–409.
- Brown P. D., Pugh S., Laack N. N., Wefel J. S., Khuntia D., Meyers C., Choucair A., Fox S., Suh J. H., Roberge D., Kavadi V., Bentzen S. M., Mehta M. P., Watkins-Bruner D. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neuro-Oncology*. 2013. Vol. 15 (10). P. 1429–1437.
- Golanov A. V., Banov S. M., Il'yakov S. R., Trunin Y. Y., Maryashev S. A., Vetlova E. R., Osinov I. K., Kostyuchenko V. V., Dalechina A. V., Durgaryan A. A. Overall survival and intracranial relapse in patients with brain metastases after gamma knife radiosurgery alone // *Voprosy Neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko*. 2016. Vol. 80 (2). P. 35–46.
- Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T., Akabane A., Higuchi Y., Kawagishi J., Yamanaka K., Sato Y., Jokura H., Yomo S., Nagano O., Kenai H., Moriki A., Suzuki S., Kida Y., Iwai Y., Hayashi M., Onishi H., Gondo M., Sato M., Akimitsu T., Kubo K., Kikuchi Y., Shibasaki T., Goto T., Takanashi M., Mori Y., Takakura K., Saeki N., Kunieda E., Aoyama H., Momoshima S., Tsuchiya K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective observational study // *The Lancet Oncology*. 2014. Vol. 15 (4). P. 387–395.
- Barlesi F., Gervais R., Lena H., Hureauux J., Berard H., Paillet D., Bota S., Monnet I., Chajara A., Robinet G. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: A multicenter phase II trial (GFPC 07-01) // *Annals of Oncology*. 2011. Vol. 22 (11). P. 2466–2470.
- Togashi Y., Masago K., Fukudo M., Terada T., Fujita S., Irisa K., Sakamori Y., Kim Y. H., Mio T., Inui K.-I., Mishima M. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of

- non-small cell lung cancer // *Journal of Thoracic Oncology*. 2010. Vol. 5 (7). P. 950–955.
23. Park S. J., Kim H. T., Lee D. H., Kim K. P., Kim S.-W., Suh C., Lee J. S. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation // *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2012. Vol. 77 (3). P. 556–560.
24. Soon Y. Y., Leong C. N., Koh W. Y., Tham I. W. K. EGFR tyrosine kinase inhibitors versus cranial radiation therapy for EGFR mutant non-small cell lung cancer with brain metastases: A systematic review and meta-analysis // *Radiotherapy and Oncology*. 2015. Vol. 114 (2). P. 167–172.
25. Magnuson W. J., Lester-Coll N. H., Wu A. J., Yang T. J., Lockney N. A., Gerber N. K., Beal K., Amini A., Patil T., Kavanagh B. D., Camidge D. R., Braunstein S. E., Boreta L. C., Balasubramanian S. K., Ahluwalia M. S., Rana N. G., Attia A., Gettinger S. N., Contessa J. N., Yu J. B., Chiang V. L. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: A retrospective multi-institutional analysis // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35 (10). P. 1070–1077.
26. Schuler M., Wu Y.-L., Hirsh V., O'Byrne K., Yamamoto N., Mok T., Popat S., Sequist L. V., Massey D., Zazulina V., Yang J. C.-H. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases // *Journal of Thoracic Oncology*. 2016. Vol. 11 (3). P. 380–390.
27. Girard N. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: Which tyrosine kinase inhibitor and when? // *Future Oncology (London, England)*. 2018. Vol. 14 (11). P. 1117–1132.
28. Hoffknecht P., Tufman A., Wehler T., Pelzer T., Wiewrodt R., Schütz M., Serke M., Stöhlmacher-Williams J., Märtens A., Maria Huber R., Dickgreber N. J. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease // *Journal of Thoracic Oncology*. 2015. Vol. 10 (1). P. 156–163.
29. Ballard P., Yates J. W. T., Yang Z., Kim D.-W., Yang J. C.-H., Cantarini M., Pickup K., Jordan A., Hickey M., Grist M., Box M., Johnström P., Varnäs K., Malmquist J., Thress K. S., Jänne P. A., Cross D. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity // *Clinical Cancer Research*. 2016. Vol. 22 (20). P. 5130–5140.
30. Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K. H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B. C., Cheng Y., Cho E. K., Voon P. J., Planchard D., Su W.-C., Gray J. E., Lee S.-M., Hodge R., Marotti M., Rukazenzov Y., Ramalingam S. S. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378 (2). P. 113–125.
31. Mok T. S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M. C., Kim H. R., Ramalingam S. S., Shepherd F. A., He Y., Akamatsu H., Theellen W. S. M. E., Lee C. K., Sebastian M., Templeton A., Mann H., Marotti M., Ghiorghiu S., Papadimitrakopoulou V. A. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376 (7). P. 629–640.
32. Shaw A. T., Kim D.-W., Nakagawa K., Seto T., Crinó L., Ahn M.-J., Pas T. de, Besse B., Solomon B. J., Blackhall F., Wu Y.-L., Thomas M., O'Byrne K. J., Moro-Sibilot D., Camidge D. R., Mok T., Hirsh V., Riely G. J., Iyer S., Tassell V., Polli A., Wilner K. D., Jänne P. A. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2013. Vol. 368 (25). P. 2385–2394.
33. Costa D. B., Shaw A. T., Ou S.-H. I., Solomon B. J., Riely G. J., Ahn M.-J., Zhou C., Shreeve S. M., Selaru P., Polli A., Schnell P., Wilner K. D., Wiltshire R., Camidge D. R., Crinó L. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. Vol. 33 (17). P. 1881–1888.
34. Solomon B. J., Cappuzzo F., Felip E., Blackhall F. H., Costa D. B., Kim D.-W., Nakagawa K., Wu Y.-L., Mekhail T., Paolini J., Tursi J., Usari T., Wilner K. D., Selaru P., Mok T. S. K. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from PROFILE 1014 // *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34 (24). P. 2858–2865.
35. Costa D. B., Kobayashi S., Pandya S. S., Yeo W.-L., Shen Z., Tan W., Wilner K. D. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Vol. 29 (15). P. e443–e445.
36. Kodama T., Hasegawa M., Takanashi K., Sakurai Y., Kondoh O., Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2014. Vol. 74 (5). P. 1023–1028.
37. Novello S., Mazières J., Oh I.-J., Castro J. de, Migliorino M. R., Helland Å., Dziadziuszko R., Griesinger F., Kotb A., Zeaiter A., Cardona A., Balas B., Johannsdottir H. K., Das-Gupta A., Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study // *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29 (6). P. 1409–1416.
38. Hida T., Nokihara H., Kondo M., Kim Y. H., Azuma K., Seto T., Takiguchi Y., Nishio M., Yoshioka H., Imamura F., Hotta K., Watanabe S., Goto K., Satouchi M., Kozuki T., Shukuya T., Nakagawa K., Mitsudomi T., Yamamoto N., Asakawa T., Asabe R., Tanaka T., Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): An open-label, randomised phase 3 trial // *The Lancet*. 2017. Vol. 390 (10089). P. 29–39.
39. Peters S., Camidge D. R., Shaw A. T., Gadgeel S., Ahn J. S., Kim D.-W., Ou S.-H. I., Pérol M., Dziadziuszko R., Rosell R., Zeaiter A., Mitry E., Golding S., Balas B., Noe J., Morcos P. N., Mok T. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377 (9). P. 829–838.
40. Soria J.-C., Tan D. S. W., Chiari R., Wu Y.-L., Paz-Ares L., Wolf J., Geater S. L., Orlov S., Cortinovis D., Yu C.-J., Hochmair M., Cortot A. B., Tsai C.-M., Moro-Sibilot D., Campelo R. G., McCulloch T., Sen P., Dugan M., Pantano S., Branle F., Massacesi C., Castro G. de. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study // *The Lancet*. 2017. Vol. 389 (10072). P. 917–929.
41. Goldberg S. B., Gettinger S. N., Mahajan A., Herbst R. S., Chiang A. C., Lilienbaum R., Jilaveanu L., Rowen E., Gerrish H., Komlo A., Wei W., Chiang V., Kluger H. M. Durability of brain metastasis response and overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with pembrolizumab // *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 36. Suppl. 2009.

42. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., Pawel J. von, Gadgeel S. M., Hida T., Kowalski D. M., Dols M. C., Cortinovis D. L., Leach J., Polikoff J., Barrios C., Kabbinnavar F., Frontera O. A., Marinis F. de, Turna H., Lee J.-S., Ballinger M., Kowanetz M., He P., Chen D. S., Sandler A., Gandara D. R. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial // *The Lancet*. 2017. Vol. 389 (10066). P. 255–265.
43. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., Angelis F. de, Domine M., Clingan P., Hochmair M. J., Powell S. F., Cheng S. Y.-S., Bischoff H. G., Peled N., Grossi F., Jennens R. R., Reck M., Hui R., Garon E. B., Boyer M., Rubio-Viqueira B., Novello S., Kurata T., Gray J. E., Vida J., Wei Z., Yang J., Raftopoulos H., Pietanza M. C., Garassino M. C. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378 (22). P. 2078–2092.
44. Reck M. Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer // *Immunotherapy*. 2018. Vol. 10 (2). P. 93–105.
45. Crinò L., Bidoli P., Ulivi P., Minenza E., Cortesi E., Garassino M., Cappuzzo F., Grossi F., Tonini G., Sarobba M. G., Pinotti G., Numico G., Samaritani R., Ciuffreda L., Frassoldati A., Bregni M. B., Santo A., Piantedosi F., Illiano A., Marinis F. de, Delmonte A. P1.01-053 Italian Nivolumab Expanded Access Programme (EAP): Data from patients with advanced non-squamous NSCLC and brain metastases // *Journal of Thoracic Oncology*. 2017. Vol. 12 (11). P. S1915.

А. Е. Кузьминов

Введение

Мелкоклеточный рак легкого — это низкодифференцированный нейроэндокринный рак. Основными иммуногистохимическими маркерами МРЛ являются панцитокератин, синаптофизин, хромогранин А, TTF1 и CD56. Индекс пролиферации (Ki67) не менее 50%, как правило 80–90%.

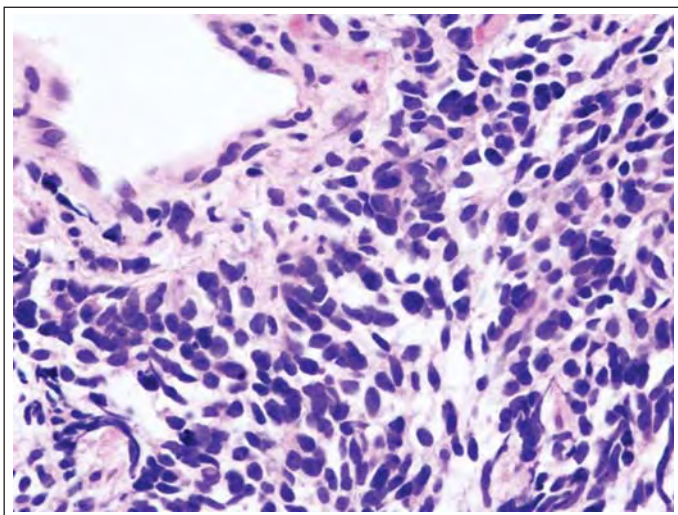


Рис. 14.1. Гистологическая структура МРЛ.

Основная причина развития — курение (у 98% больных). У 80% пациентов с МРЛ при первичном обращении выявляют метастатическое (IV стадия или распространенная форма) заболевание, у 20% — локализованную форму I–III стадии.

Частота метастазирования в головной мозг достигает 50%.

Лечение локализованного МРЛ

Лишь 5% больных МРЛ при первичном обращении имеют I стадию болезни T1–2N0M0; у таких больных — наилучший долгосрочный прогноз: пятилетняя выживаемость достигает 50%. Адекватным объемом операции считается лобэктомия с медиастиальной лимфодиссекцией. В адъювантном режиме проводится химиотерапия — этопозид + цисплатин (4 курса) (рис. 14.2).

Если после оперативного вмешательства при гистологическом исследовании выявляют ранее не диагностированные метастазы в регионарные лимфатические узлы, то помимо адъювантной химиотерапии проводят лучевую терапию на область средостения (рис. 14.3)

При МРЛ II–III стадии проводят химиолучевую терапию. Наиболее эффективны режимы химиолучевой терапии с применением препаратов платины. Последо-

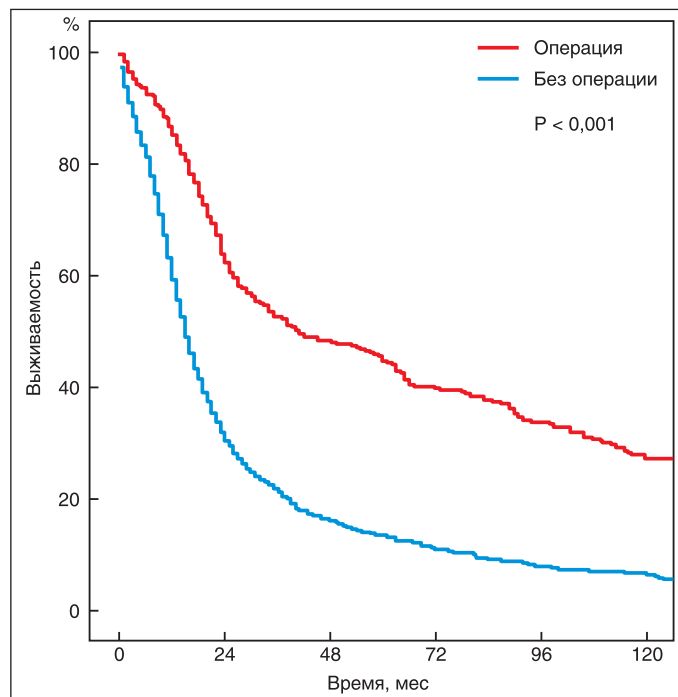


Рис. 14.2. Различие в ОВ среди больных без операции и после хирургического лечения по поводу МРЛ с распространенностью N0.

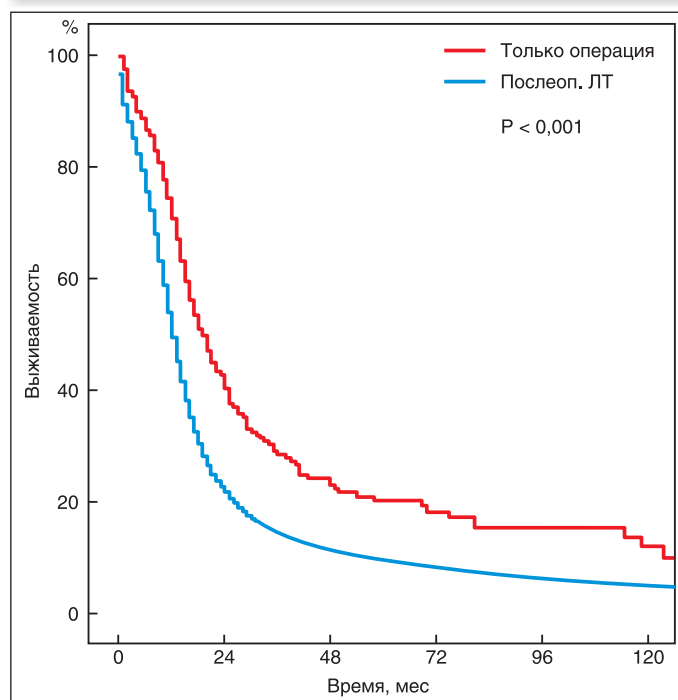


Рис. 14.3. Различие в ОВ среди больных, перенесших или не перенесших послеоперационную лучевую терапию по поводу МРЛ с распространенностью N2 [1].

вательность применения химиотерапии и лучевой терапии с высокой степенью достоверности еще не установлена. Однако все больше исследований свидетельствуют о том, что наиболее эффективна одновременная, а не последовательная химиолучевая терапия и что лучевую терапию необходимо начинать с первым или вторым курсом химиотерапии, то есть в течение 30 дней от начала химиотерапии, или, другими словами, наиболее оправданна ранняя химиолучевая терапия [2]. Медиана выживаемости больных с локализованным МРЛ после одновременной химиолучевой терапии составляет около 20 мес, а пятилетняя выживаемость — около 20%. Основные осложнения одновременной химиолучевой терапии — эзофагит, миелосупрессия и лучевой пневмонит. Длительно живущие больные локализованным МРЛ находятся в группе риска вторичного рака легкого, поэтому им необходимо рекомендовать отказ от курения.

Необходимо проводить профилактическое облучение головного мозга (ПОГМ), которое, по данным публикаций, достоверно увеличивает продолжительность жизни больных локализованным МРЛ после достижения объективного эффекта в результате химиотерапии и лучевой терапии на область первичной опухоли и средостения (рис. 14.4). ПОГМ необходимо провести в течение 4 недель после последнего введения цитостатика. ПОГМ и химиотерапию одновременно не назначают, чтобы минимизировать риск нейротоксичности. Разовая доза ПОГМ равняется 2,5 Гр, всего 10 фракций; возможно развитие алопеции и кратковременное снижение качества жизни из-за тошноты и головных болей.

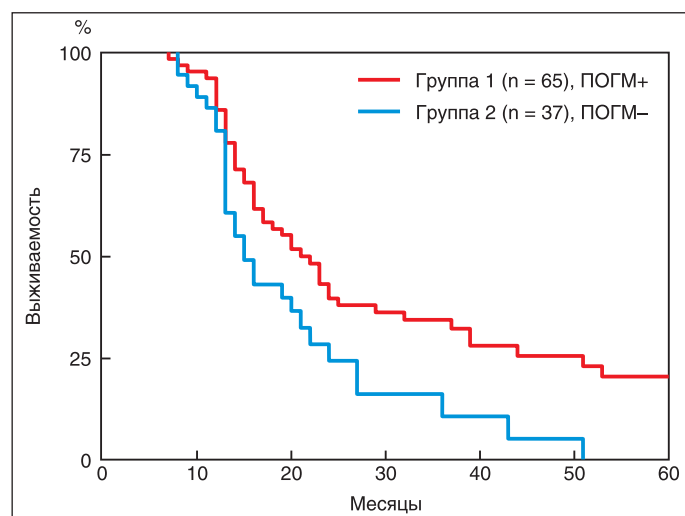


Рис. 14.4. Различия в ОВ у больных локализованным МРЛ в зависимости от дополнительного проведения ПОГМ [3].

Ослабленным больным можно провести последовательное лечение — химиотерапию с последующим облучением грудной клетки.

Лечение диссеминированного МРЛ: первая линия терапии

МРЛ весьма чувствителен к первой линии химиотерапии. Более чем у 80% больных объективный ответ на лечение быстро достижим. Химиотерапия также эффективна у больных с плохим функциональным состоянием, однако сопровождается дополнительной токсичностью. Оптимальным вариантом лечения являются 4–6 курсов химиотерапии этопозидом и производными платины (карбоплатином или цисплатином). Без потери эффективности цисплатин можно заменить на карбоплатин в случае плохой переносимости первого вследствие нефротоксичности, тошноты и рвоты. Альтернативная комбинация цисплатина и иринотекана превосходила цисплатин и этопозид в отношении выживаемости, но только среди больных азиатского происхождения. Европейские и американские исследования не показали преимущества комбинации цисплатин + иринотекан по сравнению с цисплатин + этопозид, в связи с чем последняя комбинация остается оптимальной (рис. 14.5).

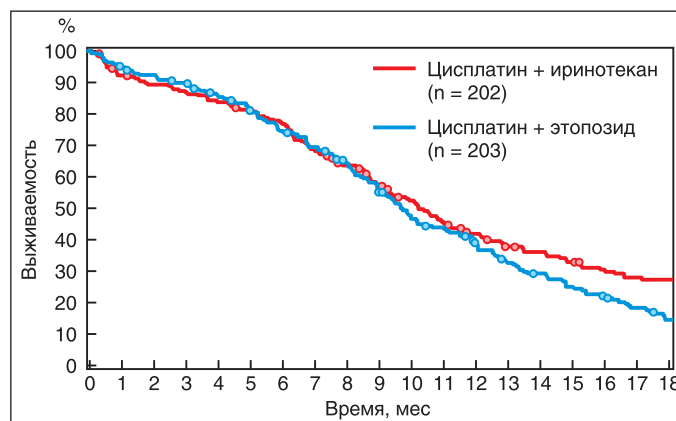


Рис. 14.5. ОВ больных диссеминированным МРЛ, получавших этопозид + цисплатин или иринотекан + цисплатин в рандомизированном многоцентровом исследовании [4].

Лечение и профилактика метастазов МРЛ в головной мозг

Пациентам с метастазами в головной мозг и внутричерепной гипертензией или другой неврологической симптоматикой показано незамедлительное облучение всего головного мозга (ОВГМ). В случае бессимптомных метастазов в головной мозг лечение можно начинать с химиотерапии, а облучение головного мозга провести позже.

В 2007 г. было проведено исследование, показавшее необходимость проведения профилактического ОВГМ пациентам с достигнутым полным или частичным эффектом при проведении первой линии химиотерапии (рис. 14.6).

Однако недостатком исследования Slotman с соавт. [5] являлось то, что больным перед включением в ис-

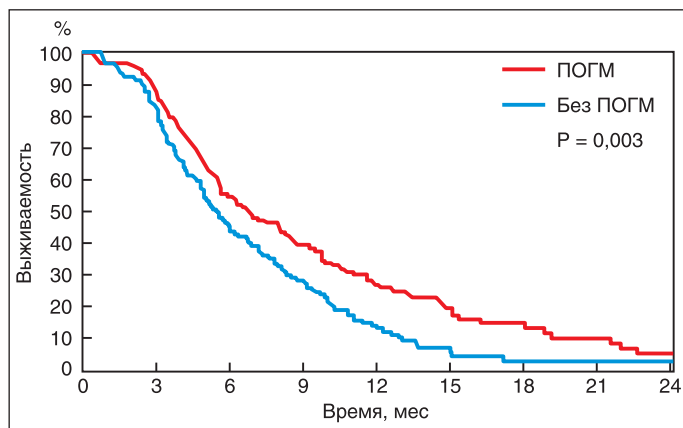


Рис. 14.6. ОВ больных диссеминированным МРЛ с достигнутым объективным эффектом на фоне химиотерапии в зависимости от проведенного ПОГМ [5].

следование не выполняли МРТ головного мозга, что могло сказаться на результатах исследования. Поэтому в 2014 г. Японская онкологическая группа провела сходное рандомизированное исследование, где был учтен этот недостаток и всем больным перед включением в исследование выполняли МРТ головного мозга. Результат исследования оказался негативным, то есть профилактическое ОВГМ не привело к увеличению продолжительности жизни больных, несмотря на снижение частоты выявления метастазов в головном мозге (рис. 14.7).

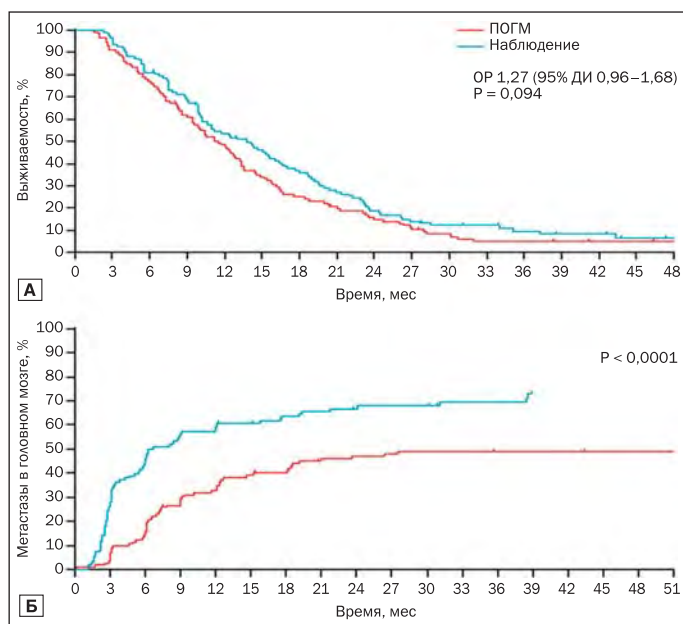


Рис. 14.7. ОВ (А) и время до выявления метастазов в головном мозге (Б) у больных, получивших и не получивших ПОГМ [6].

Поэтому в настоящее время к профилактическому ОВГМ у больных диссеминированным МРЛ надо подходить осторожно. Обоснованным можно считать назначение профилактического ОВГМ у больных диссеминированным МРЛ, достигших полного эффекта или в случае исчезновения отдаленных метастазов после проведения первой линии химиотерапии.

Также в рандомизированном исследовании было показано увеличение ОВ у больных с достигнутым объективным эффектом после 4 курсов платиносодержащей терапии, которым было проведено облучение первичной опухоли и средостения (рис. 14.8). В данном исследовании годовичная выживаемость достоверно не различалась — 33% (95% ДИ 27–39) у больных с проведенной лучевой терапией и 28% (95% ДИ 22–34) у больных в контрольной группе (ОР 0,84, 95% ДИ 0,69–1,01; P = 0,066), а разница в двухлетней выживаемости достигла статистической достоверности — 13% (95% ДИ 9–19) против 3% (95% ДИ 2–8; P = 0,004) соответственно.

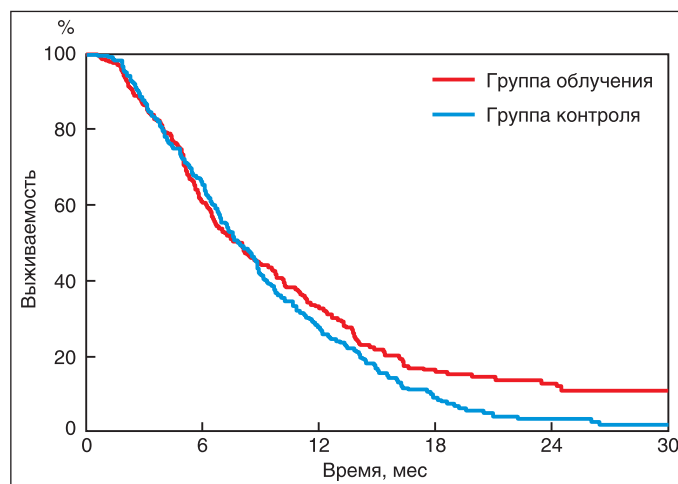


Рис. 14.8. ОВ больных диссеминированным МРЛ с достигнутым объективным эффектом на фоне химиотерапии в зависимости от проведения консолидирующей лучевой терапии на область первичной опухоли и средостения [7].

Лечение диссеминированного МРЛ: вторая линия терапии

Несмотря на высокую непосредственную эффективность первой линии химиотерапии, через короткое время, как правило через 5–6 мес после ее начала, развивается прогрессирование заболевания.

Если прогрессирование развивается через 3 мес после завершения химиотерапии, то такие опухоли рассматривают как чувствительные к лечению, и больному назначают те же цитостатики. Если прогрессирование развивается в течение 3 мес после завершения химиотерапии, то опухоль считается резистентной к тем цитостатикам, которые получил больной. Если прогрес-

сирование происходит во время проведения химиотерапии, то опухоль считается рефрактерной. В таком случае (резистентная или рефрактерная формы) вторую линию химиотерапии проводят другими препаратами.

Вторая линия терапии оправдана только у больных с хорошим или удовлетворительным общим состоянием и сохранной функцией органов.

В качестве второй линии химиотерапии применяются следующие цитостатики и режимы химиотерапии: топотекан (монотерапия); циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV), амрубицин (монотерапия), иринотекан (монотерапия), паклитаксел (монотерапия).

Стоит заметить, что единственным препаратом, чья эффективность в качестве второй линии химиотерапии была доказана в рандомизированном исследовании (в сравнении с плацебо), является топотекан. Одобрено и в/в, и пероральное введение этого препарата (рис. 14.9).

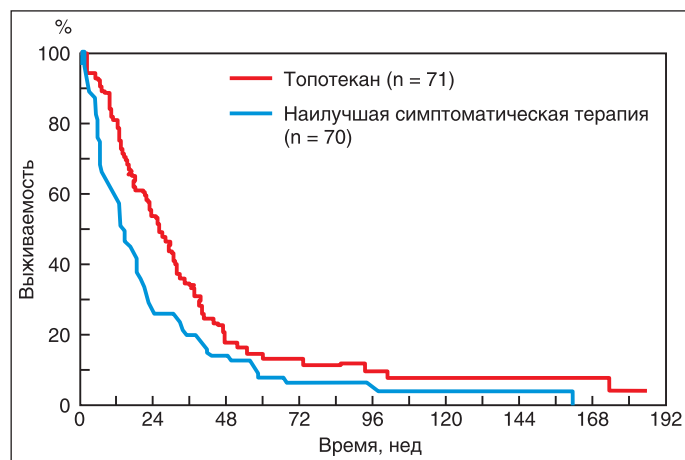


Рис. 14.9. Различие в ОВ среди больных диссеминированным МРЛ, получавших топотекан перорально в качестве терапии второй линии по сравнению с наилучшей симптоматической терапией. У всех больных — прогрессирование заболевания после платиносодержащей химиотерапии первой линии [8].

Амрубицин — один из немногих новых цитостатических препаратов, эффективных при лечении МРЛ. В исследовании III фазы не наблюдали преимущества амрубицина по сравнению с топотеканом в качестве второй линии (рис. 14.10), но отметили хоть небольшое, но статистически значимое превосходство амрубицина в увеличении ОВ в подгруппе больных с резистентной формой МРЛ (6,2 против 5,7 мес, $p = 0,047$).

Интересны результаты исследований по оценке эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных с рецидивным МРЛ. В исследовании CheckMate 032 (многоцентровое открытое исследование I/II фазы) оценивалась эффективность и переносимость ниволумаба в монотерапии (в дозе 3 мг/кг) и ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в различных дозовых режимах (1 мг/кг + 3 мг/кг и 3 мг/кг + 1 мг/кг соответственно) у больных распространенным МРЛ с прогрессированием после не менее одной платиносодержащей химиотерапии.

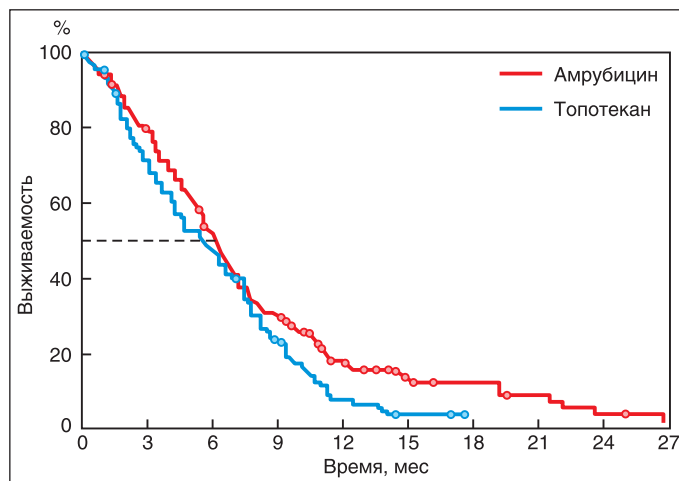


Рис. 14.10. ОВ больных диссеминированным МРЛ, получавших в качестве второй линии химиотерапии амрубицин или топотекан [9].

В группе монотерапии ниволумабом объективный эффект составил лишь 10% (10/98), в группах комбинированной терапии эффективность была выше в 2 раза — в группе ниволумаб, 1 мг/кг, + ипилимумаб, 3 мг/кг, объективный эффект составил 23% (14/61), а в группе ниволумаб, 3 мг/кг, + ипилимумаб, 1 мг/кг, объективный эффект составил 19% (10/54). Медиана ВВП составила 1,4, 2,6 и 1,4 мес соответственно. При этом эффект был стойким. Так, в группе монотерапии ниволумабом медиана длительности эффекта составила 14,2 мес, а в группе ниволумаб, 1 мг/кг, + ипилимумаб, 3 мг/кг, — 17,9 мес. Медиана ОВ составила 4,4, 7,7 и 6 мес соответственно (рис. 14.11).

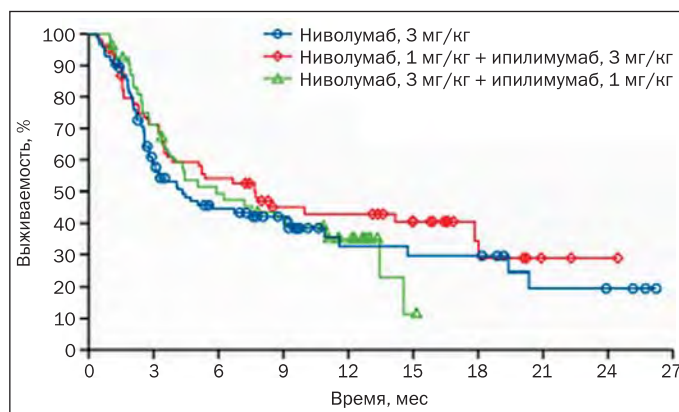


Рис. 14.11. ОВ у больных диссеминированным МРЛ в исследовании CheckMate 032 [10].

На основании данных исследования CheckMate 032, где были продемонстрированы стойкие эффекты иммунотерапии с приемлемым уровнем токсичности, ниволумаб в монотерапии или в комбинации с ипилимумабом был внесен в рекомендации NCCN у больных рецидивным МРЛ, получивших не менее двух линий химиотерапии. В 2018 г. ниволумаб был одобрен для применения и в России в качестве третьей линии терапии больных диссеминированным МРЛ.

В исследование Keynote 158 включались больные с различными рефрактерными к стандартному лечению солидными опухолями для оценки ряда биомаркеров, как предикторов эффективности пембролизумаба [11]. Данные из группы больных МРЛ недавно были обработаны. Когорта МРЛ была представлена 107 больными. Объективный эффект составил 18,7%. Медиана длительности эффекта не была достигнута — у 73% больных длительность эффекта превысила 12 мес. Медиана времени до прогрессирования в общей группе составила 2 мес, а медиана ОВ 8,7 мес. Уровень PD-L1 оценивался как доля клеток с положительной экспрессией PD-L1, включая опухолевые клетки, лимфоциты и макрофаги, от общего числа опухолевых клеток, и положительными считались образцы с соотношением ≥ 1 . У больных с положительным уровнем PD-L1 (47% больных МРЛ) объективный эффект составил 35,7% в сравнении с 6% при отрицательном уровне PD-L1 соответственно, различались и медиана ОВ 14,9 мес против 5,9 мес, и годовая выживаемость — 66 и 30,7% соответственно. На основании этих данных пембролизумаб был внесен в рекомендации NCCN у больных рецидивным МРЛ в качестве третьей и последующих линий терапии МРЛ. Также пембролизумаб зарегистрирован по этому показанию и в России.

Перспективные направления терапии МРЛ

В отличие от аденокарциномы, таргетные препараты не показали эффективность при МРЛ. Ингибиторы тирозинкиназы EGFR, c-Kit, PDGFR, VEGFR, mTOR, RET и др. изучались в исследованиях II фазы в монотерапии или в комбинации с химиотерапией, однако не показали эффективности.

Исключением остается исследование II фазы поддерживающей терапии сунитинибом в сравнении с плацебо после проведения первой линии химиотерапии диссеминированного МРЛ комбинацией этопозид + карбоплатин. Обнаружено статистически достоверное увеличение ВБП у больных, получавших сунитиниб (рис. 14.12). Отразится ли это на ОВ, будет изучено в исследовании III фазы.

Активно изучают возможности иммунотерапии МРЛ. На сегодняшний день ипилимумаб (ингибитор STLA4) в комбинации с химиотерапией (этопозид с препаратами платины) в рандомизированном исследовании III фазы не показал эффективности (рис. 14.13).

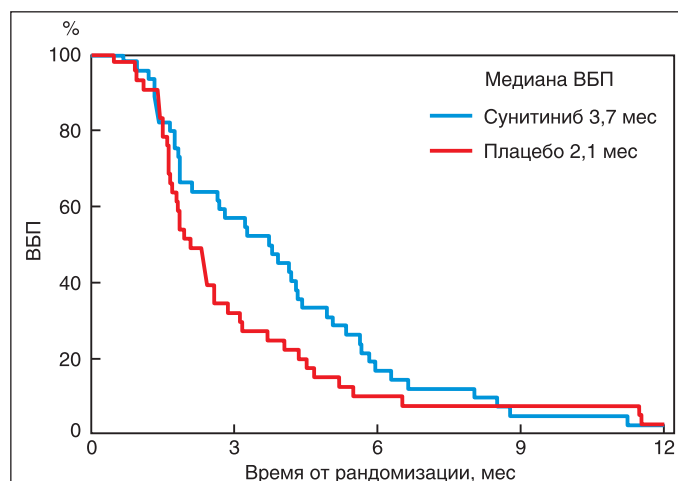


Рис. 14.12. ВБП у больных диссеминированным МРЛ, получавших в качестве поддерживающей терапии сунитиниб или плацебо после достижения объективного эффекта на фоне химиотерапии [12].

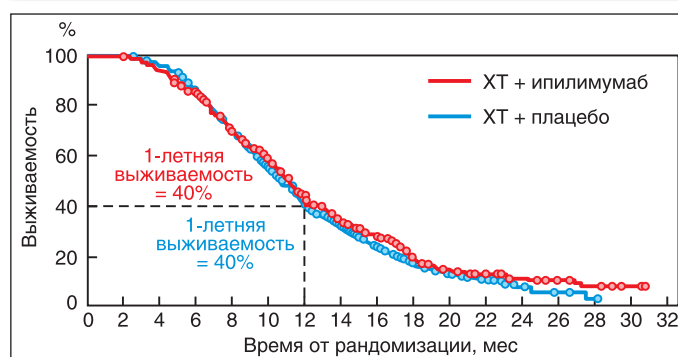


Рис. 4.13. ОВ больных диссеминированным МРЛ, получавших химиотерапию первой линии этопозид + препараты платины в комбинации с ипилимумабом или плацебо [13].

Более перспективными представлялись другие варианты иммунотерапии (ингибиторы PD-1, PD-L1 и их комбинации с ингибиторами STLA4). И по-настоящему прорывными оказались результаты исследования III фазы IMpower133: двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, оценивающее атезолизумаб + карбоплатин + этопозид в качестве первой линии терапии распространенного МРЛ. Впервые за 20 лет в рандомизированном исследовании III фазы было показано достоверное увеличение ОВ у больных диссеминированным МРЛ: в группе химиотерапии этопозид + карбоплатин + плацебо медиана ОВ составила 10,3 мес (95% ДИ 9,3–11,3), а в группе этопозид + карбоплатин + атезолизумаб — 12,3 мес (95% ДИ 10,8–15,8); ОР 0,7; P = 0,0154 (рис. 14.14).

В группе атезолизумаба отмечен достоверный прирост годичной ОВ на 13–51,9 и 39% соответственно и полугодовой ОВ также на 13–21 и 34% соответст-

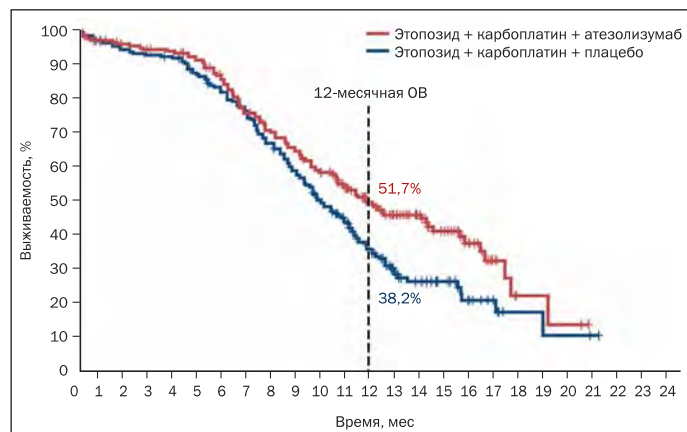


Рис. 14.14. OS больных диссеминированным МРЛ в группе химиотерапии этопозид + карбоплатин + плацебо и в группе этопозид + карбоплатин + атезолизумаб [14].

венно. Медиана длительности эффекта существенно не различалась в группах атезолизумаба и плацебо и составила 4,2 и 3,9 мес соответственно, но доля больных с сохраняющимся объективным эффектом была существенно выше в группе атезолизумаба — 9,1 и 2,3% соответственно. Была проведена оценка биомаркеров (экспрессия PD-L1 и мутационная нагрузка в крови) как предикторов эффективности атезолизумаба, однако достоверной корреляции эффективности атезолизумаба с этими биомаркерами не выявлено. При анализе в подгруппах атезолизумаб в комбинации с химиотерапией демонстрировал достоверное преимущество в OS над химиотерапией независимо от пола, возраста (≥ 65 или < 65 лет), состояния ECOG (1 или 2) и наличия метастазов в печени.

У больных с метастатическим поражением головного мозга атезолизумаб не дал достоверного прироста в OS, хотя в исследовании включались больные, получившие лечение по поводу метастазов в головном мозге (ОВГМ или стереотаксическая лучевая терапия).

При первой промежуточной оценке данных в исследовании Caspian — дурвалумаб ± тремелимуаб + этопозид + препараты платины, в сравнении с плацебо + этопозид + препараты платины — получено достоверное увеличение медианы общей выживаемости в пользу комбинации дурвалумаб + этопозид + препараты платины [15]. Медиана OS составила 13 мес в группе дурвалумаба и 10,3 мес в группе химиотерапии. Клинически значимое снижение риска прогрессирования или смерти составило 22%. Годичная OS достигла 53,7% в группе дурвалумаба и 39,8% в группе химиотерапии, а полугодовая OS — 33,9 и 24,7% соответственно.

Также в скором времени ожидаются результаты сходного по дизайну исследования с применением иммунотерапии. Это исследование MK604 (Merck): пембролизумаб vs плацебо в комбинации с платиносо-

державшей химиотерапией первой линии (4 курса) и последующей поддерживающей терапией пембролизумабом.

Основные положения

- Стандарт лечения больных МРЛ I стадии — радикальная операция с проведением адъювантной химиотерапии этопозидом и цисплатином/карбоплатином.
- Стандарт лечения локализованного МРЛ — одновременная (предпочтительно «ранняя») химиолучевая терапия.
- Профилактическое облучение головного мозга достоверно улучшает выживаемость у больных локализованным МРЛ при условии достижения объективного эффекта на фоне химиолучевой терапии.
- Новый стандарт терапии первой линии диссеминированного МРЛ — комбинация химиотерапии этопозидом и карбоплатином с атезолизумабом. Иммунотерапия открывает новые перспективы терапии МРЛ.
- Топотекан — стандарт второй линии терапии диссеминированного МРЛ. Альтернативные режимы — САВ и амрубицин. Вторая линия терапии оправдана только у пациентов с хорошим функциональным статусом и сохранной функцией органов.

Литература

1. Schreiber D., Rineer J., Weedon J. et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer* 2010; 116(5):1350–1357.
2. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Vansteenkiste J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17:543–552.
3. Van Der Linden Y. M., Van Kempen M. L., Van Der Tweel I. et al. Prophylactic cranial irradiation in limited disease small-cell lung cancer in complete remission: a retrospective analysis. *Respiratory Medicine* 2001; 95(3):235–236.
4. Zatloukal P., Cardenal F., Szczesna A. et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol.* 2010; 21(9):1810–1816.
5. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(7):664–672.
6. Seto T., Takahashi T., Yamanaka T. et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial *J Clin Oncol* 2014; 32(15 suppl):7503.
7. Slotman B.J., van Tinteren H., Praag J. O. et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:36–42.
8. 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):5441–5447.

9. 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):4012–4019.

10. Antonia S. J., Lopez-Martin J. A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7):883–895.

11. Chung H. C., Lopez-Martin J. A., Kao S. C. et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol* 2018; 36(15 suppl): 8506.

12. Ready N. E., Pang H. H., Gu L. et al. Chemotherapy with or without maintenance sunitinib for untreated extensive-stage

small-cell lung cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study — CALGB 30504 (alliance). *J Clin Oncol*. 2015; 33(15): 1660–1665.

13. Reck M., Luft A., Szczesna A. et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(31):3740–3748.

14. Horn L., Mansfield A. S., Szczesna A. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220–2229.

15. Paz-Ares L., Chen Y., Reinmuth N. et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. *J Thorac Onc* 2019; 14(10, suppl):S7–S8.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

К. К. Лактионов, Е. В. Артамонова, В. В. Бредер, В. А. Горбунова, Ф. В. Моисеенко, Е. В. Реутова, Д. Д. Сакаева, А. В. Смолин, М. Д. Тер-Ованесов

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, неплоскоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, мутация EGFR, транслокация ALK, ROS1

1. Классификация и определение стадии

Классификация немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) по системе TNM (8-е издание, 2017 г.) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Стадирование рака легкого

Стадия	T	N	M
окулярная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIВ	T1a–c, 2a, b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a–c, 2a, b T3 T4	N2 N1 N0–1	M0 M0 M0
IIВ	T1a–c, 2a, b T3, T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

2. Диагностика

Диагноз НМРЛ основывается на данных анамнеза, осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении, установленном на основании морфологического исследования, материал для которого получен при биопсии или аспирате из первичной опухоли или метастатического очага (или экссудата). Предпочтительна гистологическая (допускается цитологическая) верификация диагноза. Следует стремиться к уточнению морфологической формы рака легкого: аденокарцинома/плоскоклеточный/крупноклеточный, при возможности с использованием иммуногистохимического исследования.

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе диморфного) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующе-

щих мутаций гена EGFR (19–21-й экзоны), транслокации ALK, транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправданно и в случаях плоскоклеточного рака или при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых больных (< 50 лет). С учетом гетерогенности опухолей и появления новых мутаций следует иметь в виду целесообразность повторных биопсий с целью изменения лечебной тактики. Для назначения иммунотерапии пембролизумабом необходимо исследование экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками валидированным методом.

В редких ситуациях отсутствия гистологического материала и невозможности его получения при наличии веских подтверждений опухолевой природы (например, хирургическое лечение в анамнезе с гистологическим подтверждением и последующей утерей гистологических препаратов) имеющегося неоперабельного заболевания возможно выполнение молекулярно-генетического исследования циркулирующей опухолевой ДНК. Негативный результат молекулярно-генетического исследования циркулирующей опухолевой ДНК при молекулярно-генетическом исследовании не позволяет исключить наличие активирующих мутаций у 22% пациентов.

Возможность лекарственного лечения зависит от объективного состояния больного, распространенности процесса, наличия и выраженности сопутствующей патологии.

Обследование больного включает:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмму;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- рентгенографию органов грудной клетки, оптимально — КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием;
- фибробронхоскопию;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, шейно-надключичных зон (КТ выполняется для уточнения характера изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета с рентгенологическим контролем выявленных изменений;
- КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- биопсию опухоли с определением морфологического типа НМРЛ;
- в отдельных случаях показана ПЭТ/КТ;
- при подозрении на N2 необходима морфологическая верификация (трансбронхиальная/трансэзофагеаль-

ная пункция, медиастиноскопия, торакоскопия); при невозможности получения биопсийного материала показана ПЭТ/КТ для оценки распространенности опухолевого процесса;

- молекулярно-генетическое исследование и определение биомаркеров в опухоли: наличие активирующих мутаций EGFR, транслокации гена ALK, транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E, экспрессии PD-L1;
- для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами 1-го и 2-го поколений показано выполнение повторных биопсий с определением вторичной мутации резистентности T790M с помощью молекулярно-генетического исследования;
- с целью определения возможных вариантов таргетной терапии у больных с генетическими изменениями и определения частоты данных изменений в российской популяции рекомендуется после молекулярно-генетического исследования и определения экспрессии PD-L1 тестирование на MET-амплификацию или мутацию в 14-м экзоне, RET-реаранжировку, мутацию HER2 и KRAS.

3. Лечение

3.1. Лечение больных НМРЛ

Основным методом лечения рака легкого является хирургический. Объем операции определяется распространенностью опухолевого процесса, гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента. Радикальную операцию удастся выполнить только у 10–20% всех заболевших. Пятилетняя выживаемость при всех формах рака легкого составляет 20–25%.

При карциноидных опухолях хирургический метод является основным. Карциноидные опухоли, особенно типичные формы, обладают менее агрессивным местным инфильтративным ростом и отдаленным метастазированием, чем другие, чаще встречающиеся, формы немелкоклеточного рака — плоскоклеточного и железистого. Карциноиды развиваются чаще в крупных бронхах первого, второго и третьего порядка и характеризуются преимущественным экзофитным внутрипросветным ростом без распространения опухоли по стенке бронха, что позволяет чаще выполнять органосохраняющие радикальные операции в объеме лобэктомии или билобэктомии с использованием резекции и реконструкции бронхов и трахеи или изолированные радикальные резекции бронхов, трахеи и ее бифуркации с сохранением функции всего легкого. Эндоскопическое и эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей могут быть применимы у больных без прорастания всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам нельзя провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым или торакоскопическим доступом. При обследовании до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухолью стенки бронха.

3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIА стадиями НМРЛ

Пациенты с НМРЛ 0–IIIА клиническими стадиями считаются операбельными с учетом функциональных показателей. При полноценном предоперационном обследовании доля пациентов, признанных интраоперационно нерезектабельными, не превышает 5–10%.

Пациентам с НМРЛ 0–IIIА стадиями рекомендуется хирургический метод лечения при условии соблюдения требований к радикальной операции. Стандартный объем операции включает анатомическую резекцию легкого (лобэктомия, билобэктомия) с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. Торакоскопические операции при клинической I стадии рака легкого могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами.

Больным с I стадией адьювантная ХТ и ЛТ не рекомендована.

Больным с II стадией для группы высокого риска (опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст моложе 75 лет) и большей стадией рекомендована адьювантная терапия.

Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения рекомендуется радикальная ЛТ.

При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется химиолучевая терапия, или ЛТ, или ХТ.

Пациентам с НМРЛ II (N1) стадии рекомендована адьювантная ХТ. Предоперационное противоопухолевое лечение у данной группы пациентов не рекомендовано.

При T1–2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно проведение стереотаксической гипофракционной радиотерапии с использованием крупных доз за фракцию (РОД 10–18 Гр, СОД 50–54 Гр). Лечение проводится с использованием методик контроля над дыханием.

Проведение ЛТ рекомендуется при нерадикальной операции (R+), так как уменьшает риск рецидива.

При исходно нерезектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) при IIIА стадии заболевания на первом этапе рекомендуется одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ); при состоянии по шкале ECOG 2 балла предпочтительнее последовательное использование двух методов.

Пациенты с клинической IIIА стадией считаются условно операбельными, им рекомендовано комбинированное лечение с применением ХТ (хирургическое + адьювантная ХТ).

Неoadьювантная ХТ (2–4 курса) рекомендуется пациентам с IIIA стадией с N2 (доказанная морфологически или при ПЭТ/КТ) в качестве этапа комбинированного лечения. Операцию рекомендуется выполнять в сроки от 3 до 8 нед от последнего введения химиопрепаратов.

Адьювантная ХТ и ЛТ терапия рекомендуются во всех случаях N2+ при отсутствии противопоказаний.

Послеоперационная ЛТ показана также при R+. Следует учитывать ослабленное состояние пациентов после операции.

Рекомендуемые режимы ХТ немелкоклеточного рака легкого представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы адьювантной и неoadьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого

Цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, винорелбин 25 мг/м ² в/в в 1, 8, 15, 22-й дни, каждые 4 нед, 4 курса
Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день, винорелбин 25–30 мг/м ² в/в в 1, 8, 15, 22-й дни, каждые 4 нед, 4 курса
Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день, эпопозид 100 мг/м ² в 1–3-й дни, каждые 4 нед, 4 курса
Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед, 4 курса
Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса
Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса (для неплоскоклеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и витамином В ₁₂
Карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день, паклитаксел 175–200 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса
Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед, 4 курса
Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день, пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса (для неплоскоклеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и витамином В ₁₂

АUC — площадь под фармакологической кривой (мг·мин·мл⁻¹).

3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIIВ стадией НМРЛ

При IIIВ стадии НМРЛ на первом этапе рекомендуется одновременная ХЛТ. Планируемая СОД должна быть не менее 60 Гр. Одновременная ХЛТ дает лучшие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с НМРЛ IIIВ стадии, однако она более токсична и рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл). При состоянии по шкале ECOG 2 рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Порядок проведения методов лечения определяется индивидуально, на основании клинических показаний и противопоказаний.

Дистанционная ЛТ

Первичная опухоль, пораженные лимфатические узлы: конформная ЛТ РОД 2 Гр, СОД 60–66Гр (КТ, ПЭТ).

Регионарные лимфатические узлы: конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40–45 Гр (КТ, ПЭТ).

Таблица 3. Режимы химиотерапии, часто применяемые в лечении IIIA, IIIВ стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией

Паклитаксел 175 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед, 3–4 курса
Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75–80 мг/м ² (или карбоплатин АUC 5) в/в в 1-й день, каждые 3 нед, 3–4 курса
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² (или карбоплатин АUC 5) в/в в 1-й день, каждые 3 нед, 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Этопозид 50 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, 29–33-й дни + цисплатин 50 мг/м ² в 1, 8, 29, 36-й дни одновременно с ЛТ
Паклитаксел 50 мг/м ² в/в в 1, 8, 15-й дни + карбоплатин АUC 2 в/в в 1, 8, 15-й дни одновременно с ЛТ + 2 курса консолидирующей ХТ (паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день, интервал 3 нед)

После завершения ХЛТ больным, не имеющим признаков прогрессирования болезни (обследование может быть проведено непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом 10 мг/кг, в/в 60-минутная инфузия каждые 2 нед в течение не менее 12 мес или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности.

При противопоказаниях к ХЛТ рекомендуется проводить системную ХТ (см. раздел 3.1.3.1).

3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией НМРЛ

Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества за счет эффективного контроля симптомов болезни. Раннее начало противоопухолевой, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни.

Рекомендуется назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов (табл. 4).

При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (преимущественно в 19-м и 21-м экзонах) или транслокаций ALK, ROS1, мутации BRAF рекомендуется назначение таргетной терапии (см. раздел 3.1.3.4).

При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений рекомендуется ХТ или химиоиммунотерапия в зависимости от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях с учетом уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками (см. раздел 3.1.3.1).

3.1.3.1. Лекарственная терапия первой линии при IV стадии НМРЛ

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии при IV стадии НМРЛ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии IV стадии НМРЛ

Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни в/в + цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед
Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед
Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в (или 60–80 мг/м ² внутрь) в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед
Паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед ± бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед до прогрессирования (при аденокарциноме)
Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин АUC 5 в 1-й день, каждые 3 нед
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в (или карбоплатин АUC 5 в/в) в 1-й день, каждые 3 нед, с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В ₁₂ за 5–7 дней до начала курса ± бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед до прогрессирования (при аденокарциноме) ¹
Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в (или 60–80 мг/м ² внутрь) в 1, 8, 15-й дни, каждые 4 нед
Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед, с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В ₁₂ за 5–7 дней до начала курса (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Пембролизумаб 200 мг, в/в 30-минутная инфузия, каждые 3 нед для пациентов с экспрессией PD-L1 в >50% опухолевых клеток длительно (до 2 лет) при НМРЛ без активирующих мутаций
Пембролизумаб 200 мг, в/в 30-минутная инфузия + пеметрексед 500 мг/м ² в/в + цисплатин 75 мг/м ² (или карбоплатин АUC 5) в/в 1 раз в 3 нед, 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций
Пембролизумаб 200 мг + паклитаксел 200 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 6 в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет) при плоскоклеточном НМРЛ
Пембролизумаб 200 мг, в/в 30-минутная инфузия, каждые 3 нед для пациентов с экспрессией PD-L1 в >1 % опухолевых клеток длительно (до 2 лет) при НМРЛ без активирующих мутаций
Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м ² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м ²) + карбоплатин АUC 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). В случае клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию
Гефитиниб 250 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Эрлотиниб 150 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Афатиниб 40 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности

Кризотиниб 250 мг 2 раза/сут внутрь ежедневно длительно при транслокации ALK и ROS1 до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии терапии

Церитиниб 450 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в первой линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости

Алектиниб 600 мг 2 раза/сут внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости

BRAF/MEK ингибиторы: дабрафениб по 150 мг 2 раза/сут внутрь и траметиниб 2 мг/сут внутрь; оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E)

¹ Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином.

Пациентам с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) рекомендуется проведение 4 курсов комбинированной платиносодержащей ХТ, в случае нарастающего объективного эффекта количество курсов может быть увеличено до 6. Оценку эффективности лечения рекомендуется проводить после каждых 2 курсов ХТ в сроки около 2 нед от первого дня четного курса.

Неплатиновые комбинации рекомендуется использовать в том случае, если назначение производных платины противопоказано.

Бевацизумаб рекомендуется назначать в сочетании с ХТ только пациентам с неплоскоклеточным НМРЛ в удовлетворительном состоянии, не имеющим противопоказаний для его введения (распад опухоли, кровохарканье, сопутствующая патология). После окончания ХТ при контроле над ростом опухоли и удовлетворительной переносимости бевацизумаб можно продолжить в качестве поддерживающей терапии и применять до прогрессирования болезни.

При стабилизации или частичном/полном регрессе опухоли после 4–6 курсов лечения при хорошей переносимости рекомендуется проведение поддерживающей терапии. В качестве поддерживающей терапии при неплоскоклеточном НМРЛ рекомендуется применение пеметрекседа или бевацизумаба или их комбинации, если эти препараты входили в схему лечения.

Для лечения пожилых пациентов или пациентов, состояние которых оценивается по шкале ECOG 2 балла, в качестве минимального варианта лечения может быть рекомендована монокимиотерапия этопозидом, винорелбином внутрь или в/в, пеметрекседом (неплоскоклеточный НМРЛ), таксанами, гемцитабином или монокимиотерапия пембролизумабом при уровне экспрессии PD-L1 > 50%, PD-L1 > 1%, если непереносима ХТ, или комбинация этих препаратов с производными платины (предпочтительно с карбоплатином) — оптимальный вариант.

В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) рекомендуется на-

значать бисфосфонаты или деносуаб (оптимально); при угрозе перелома либо с обезболивающей целью рекомендуется паллиативная ЛТ.

Рекомендуется проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, рентгенография, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия скелета) проявлений опухолевого процесса для контроля эффективности лечения до начала лечения и далее 1 раз в 1,5–3 мес с учетом клинических показаний. Представляется целесообразным применять один и тот же метод оценки, использованный до начала лечения.

3.1.3.2. Иммуноterapia диссеминированного НМРЛ

Новым направлением в лекарственном лечении больных диссеминированным НМРЛ является иммуноterapia, в частности ингибиторы контрольных точек иммунного надзора.

Рекомендуется в качестве иммунотерапии первой линии при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 > 50% опухолевых клеток, оцененный АТ 22С3, анти-PD-1 МКА пембролизумаб 200 мг, в/в 30-минутная инфузия, каждые 3 нед.

При непереносимости ХТ качестве иммунотерапии первой линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 > 1 % опухолевых клеток при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 рекомендуется анти-PD-1 МКА пембролизумаб 200 мг, в/в 30-минутная инфузия, каждые 3 нед.

Рекомендуется комбинированная иммуноterapia + ХТ у больных распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с использованием одного из двух режимов:

1. Пембролизумаб 200 мг в/в + пеметрексед 500 мг/м² в/в + цисплатин 75 мг/м² в/в (или карбоплатин АУС 5 в/в) 1 раз в 3 нед, 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций.

2. Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) + карбоплатин АУС 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). Перед началом данной комбинации пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию.

Больным распространенным плоскоклеточным раком легкого с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована комбинированная иммуноterapia + ХТ в режиме: пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 6 в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса, в дальней-

шем — поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет).

3.1.3.3. Лекарственная терапия второй линии при IV стадии НМРЛ

Вторая линия химиотерапии рекомендуется к назначению только при прогрессировании опухолевого процесса. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное влияние на качество жизни с учетом сопутствующих заболеваний. Химиотерапия второй линии может уменьшать выраженность симптомов рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов.

Предпочтительным после первой линии платиносодержащей (или моно-) ХТ является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-(L) 1 МКА, если они не назначались в первой линии — ниволумаба или атезолизумаба (независимо от уровня PD-L1) или пембролизумаба с экспрессией PD-L1 > 1 % опухолевых клеток. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета возрастает (по сравнению с ХТ) с увеличением уровня экспрессии. Повторное назначение препаратов этого класса возможно во второй-третьей линиях, если первая линия иммунотерапии была завершена без признаков прогрессирования опухоли и/или без непереносимой токсичности. Лечение проводится непрерывно до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Ниволумаб рекомендуется больным плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1, 60-минутная инфузия в одном из трех дозовых режимов:

- ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед;
- ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед;
- ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед.

Пембролизумаб рекомендуется в дозе 200 мг в/в каждые 3 нед у больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в > 1% опухолевых клеток.

Атезолизумаб рекомендуется для лечения больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 в одном из трех дозовых режимов:

- атезолизумаб 1200 мг в/в каждые 3 нед;
- атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 нед;
- атезолизумаб 1680 мг в/в каждые 4 нед.

У пациентов с аденокарциномой с прогрессированием в течение 6 мес от начала ХТ первой линии предпочтительным является назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом: доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + нинтеданиб 200 мг внутрь 2 раза/сут со 2-го по 21-й дни; цикл 21 день. В отдельных случаях при отмене доцетаксела из-за побочных эффектов возможно продолжить нинтеданиб в монотерапии до прогрессирования (только

в случае объективного ответа или стабилизации болезни).

Возможно назначение платиновых комбинаций пациентам в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) с НМРЛ без активирующих мутаций при длительном интервале без прогрессирования после первой платиносодержащей линии лечения.

Рекомендуется монотерапия пеметрекседом, доцетакселом, гемцитабином, винорелбином или иммунотерапия ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG 2 балла) до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в первой линии.

Назначение третьей и последующих линий терапии рекомендовано пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) при наличии не использованных ранее опций терапии с принципиально другим механизмом противоопухолевого эффекта.

Эрлотиниб или афатиниб могут быть рекомендованы пациентам без активирующих мутаций в гене EGFR, если имеются противопоказания для иммунотерапии и ХТ.

3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия НМРЛ IV стадии: EGFR+, ALK/ROS1+, BRAF (+)

Рекомендуется молекулярно-направленная терапия всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень для ее применения. Молекулярно-направленная (таргетная) терапия проводится непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например в головном мозге) рекомендуется продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или на весь объем головного мозга) или хирургическим удалением солитарного очага.

Обследование с целью контроля эффективности лечения рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес или по клиническим показаниям.

Пациентам с мутациями гена EGFR в 19-м или 21-м экзонах в качестве терапии первой линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы EGFR гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб. Осимертиниб по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы первого поколения улучшает общую выживаемость.

Назначение афатиниба при делеции в 19-м экзоне гена EGFR в первой линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с ХТ.

Афатиниб и осимертиниб являются препаратами выбора при редких мутациях в гене EGFR в том числе в 18-м и некоторых вариантах мутаций 20-го экзона.

Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ первой линии, ХТ рекомендуется завершить (при эффективности — после 4 курсов) и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR.

При системном прогрессировании на фоне первой линии таргетной терапии рекомендуется оценить возможность ребиопсии или провести исследование плазмы с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей тактики лечения. При выявлении мутации EGFR T790M рекомендовано назначение осимертиниба.

В качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба, а также при отсутствии мутации T790M) рекомендуется ХТ с включением платиносодержащих дуплетов (см. раздел 3.1.3.1) или химиоиммунотерапии по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) + карбоплатин АUC 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день, каждые 3 нед, 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

У пациентов с активирующими мутациями EGFR назначение во второй линии ингибиторов контрольных точек иммунитета не увеличивает общую выживаемость по сравнению с доцетакселом, однако эти данные получены из подгрупповых анализов, включавших небольшое количество пациентов; иммунотерапия препаратами анти-PD-1 не уступает по эффективности монотерапии доцетакселом, имеет преимущества по переносимости в этой подгруппе. Таким образом, ингибиторы контрольных точек иммунитета могут быть рекомендованы в третьей-четвертой линиях терапии.

При выявлении транслокации ALK в качестве первой линии лечения НМРЛ рекомендуется один из трех препаратов: алектиниб, или церитиниб, или кризотиниб. Лечение проводится до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности:

- кризотиниб 250 мг внутрь 2 раза/сут;
- алектиниб 600 мг внутрь 2 раза/сут или
- церитиниб 450 мг/сут внутрь.

При выявлении транслокации ALK после начала первой линии ХТ рекомендовано завершить запланированный объем лечения (при отсутствии прогрессирования) и перейти на таргетную терапию. У пациентов с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом оптимальной является вторая линия таргетной терапии церитинибом или алектинибом. В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) + карбоплатин АUC 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. Если в первой линии применялся церитиниб, показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел

200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) + карбоплатин АУС 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед, 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности или алектиниб.

Рекомендована таргетная терапия кризотинибом при выявлении транслокации в гене ROS1. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ или таргетная терапия ROS1-ингибиторами последующих поколений.

При мутации BRAF V600E возможным режимом первой линии является комбинация BRAF/МЕК ингибиторов — дабрафениба 150 мг внутрь 2 раза/сут ежедневно и траметиниба 2 мг/сут внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении мутации BRAF V600E после начала первой линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно назначить таргетную терапию.

В отдельных случаях при невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном НМРЛ может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия эрлотинибом. При эффективности/стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг

Это частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном — аденокарциномы (до 30%). Рекомендуют-

ся локальное лечение при выявлении в головном мозге единичных метастазов без выраженных клинических проявлений: оперативное удаление и/или стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия. Добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем головного мозга улучшает интракраниальный контроль. При множественном церебральном метастатическом поражении рекомендуется ЛТ всего объема головного мозга (РОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр, СОД 30 Гр).

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с высоким (более 50%) уровнем экспрессии PD-L1 в первой линии терапии рекомендуется применение пембролизумаба.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с активирующими мутациями EGFR, транслокации ALK, ROS1 рекомендуется начинать лечение с ингибиторов тирозинкиназ.

Осимертиниб, алектиниб, церитиниб обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ первого поколения при классических мутациях в первой линии терапии. Афатиниб продемонстрировал эффективность в том числе при редких мутациях EGFR с метастазами в головном мозге.

При симптомных метастазах в головном мозге рекомендуется назначение высоких доз глюкокортикоидов (дексаметазон до 24 мг/сут) для уменьшения отека вещества мозга; при неэффективности ГКС в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы не рекомендуется; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

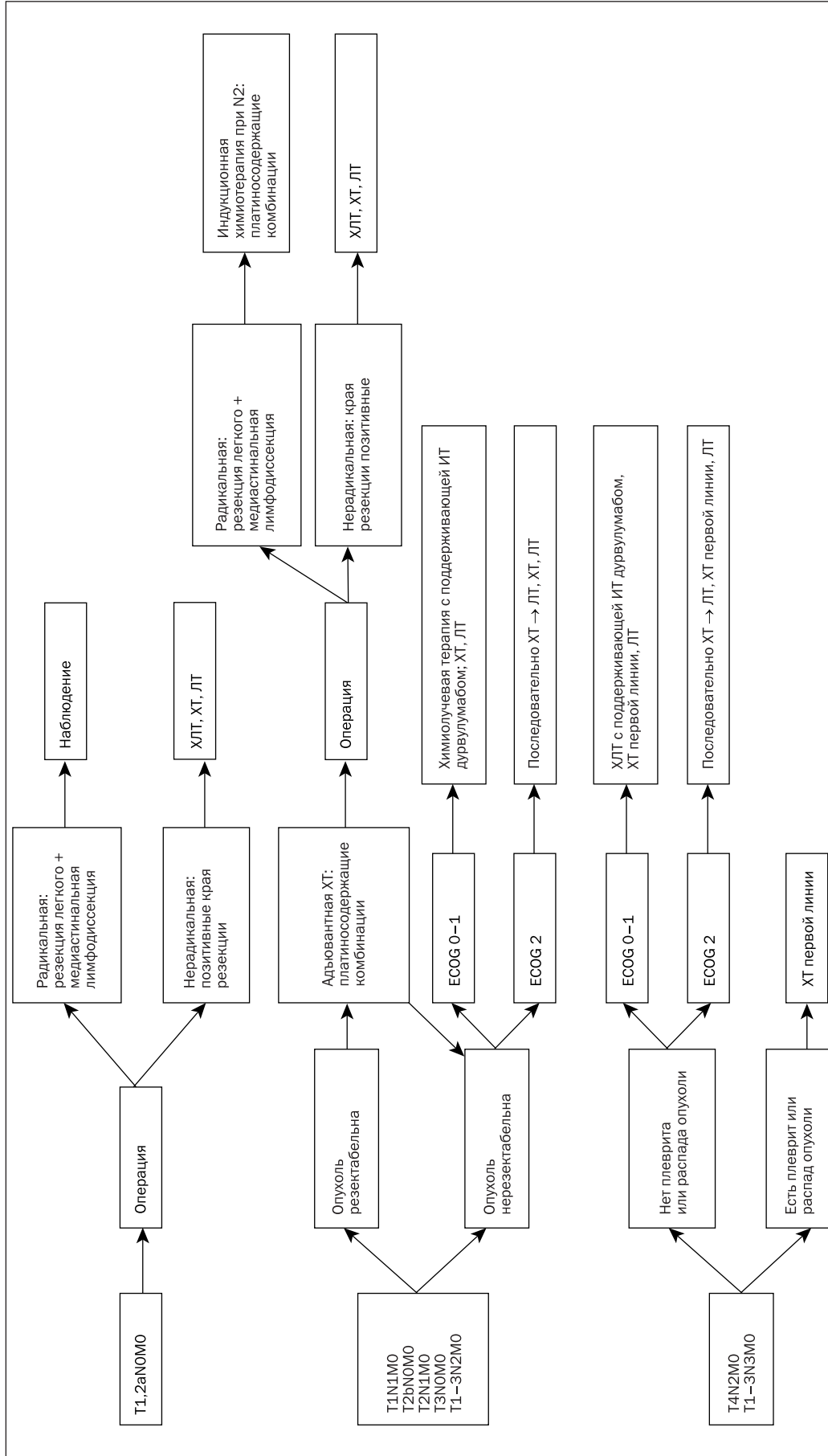


Рис. 1. Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака легкого I–III стадий.

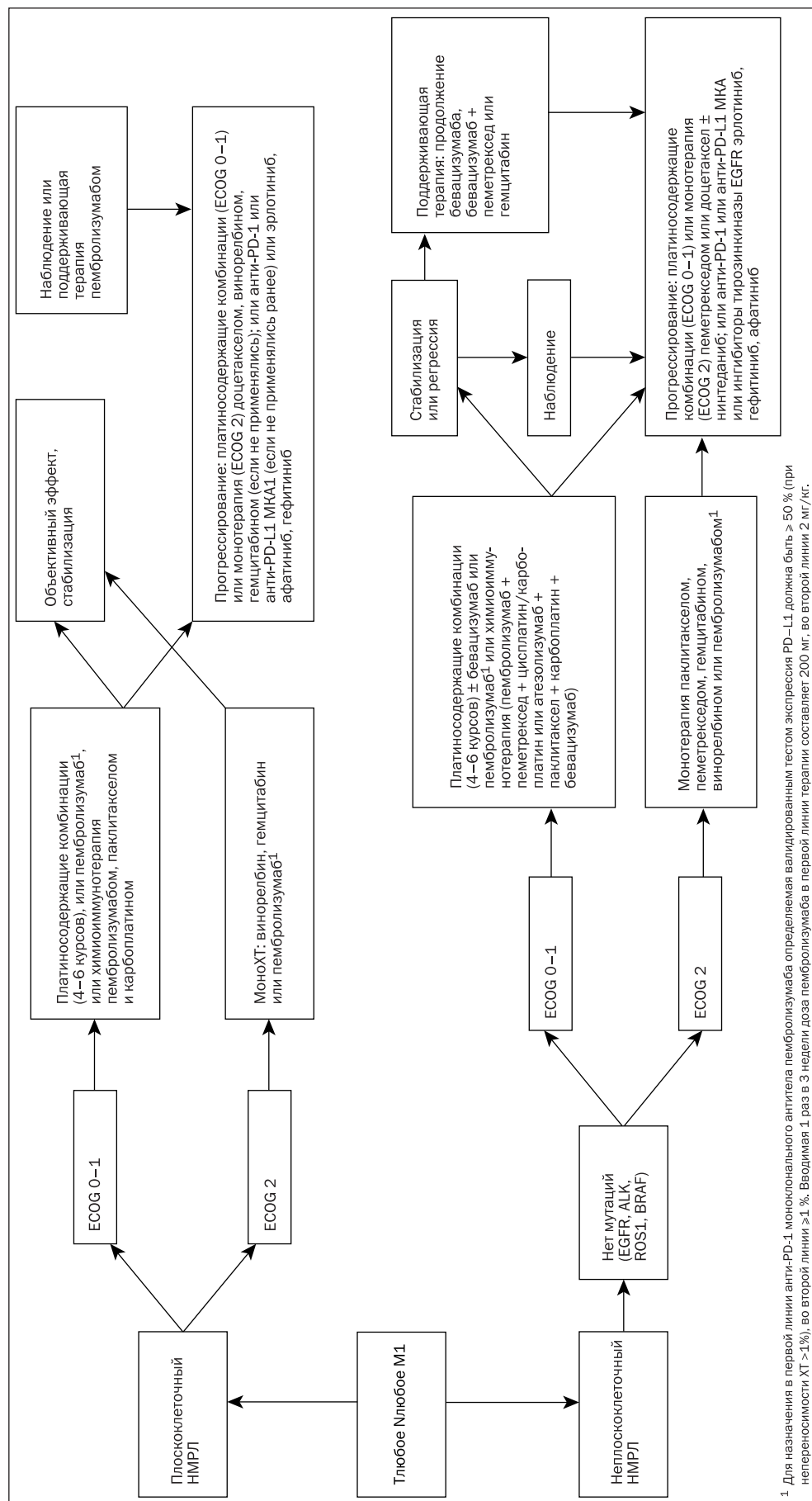


Рис. 2. Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака легкого IV стадии.

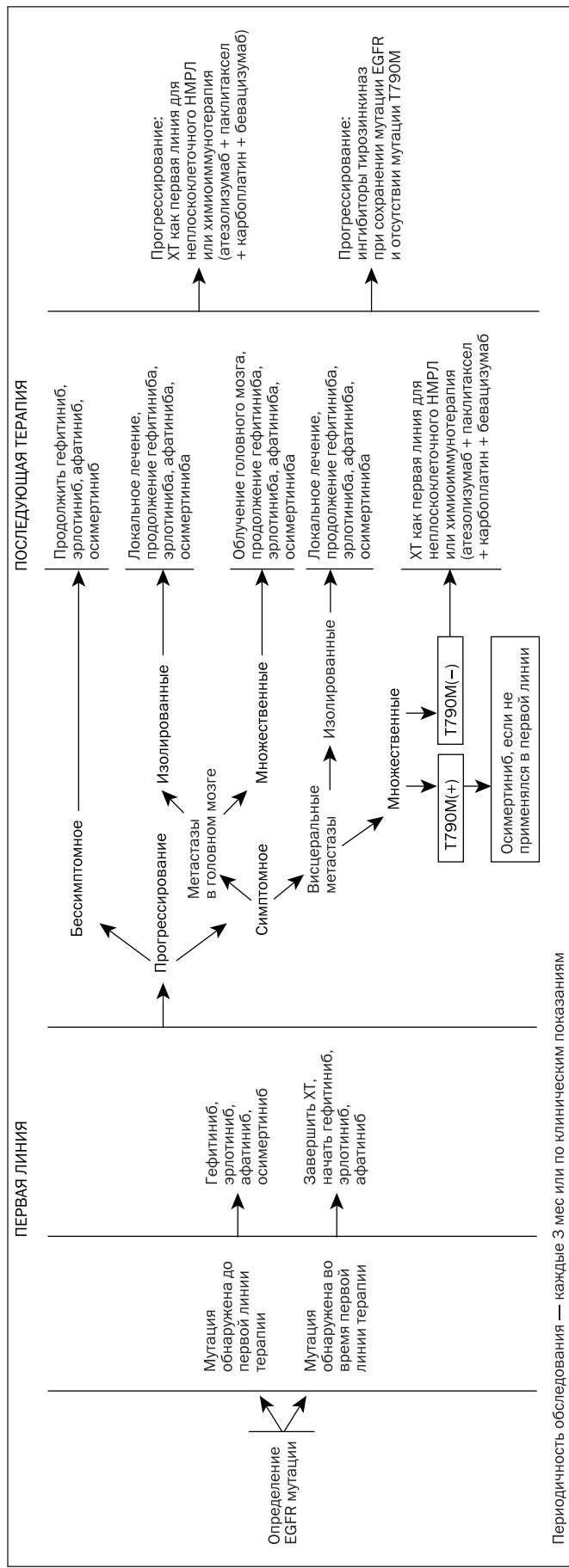
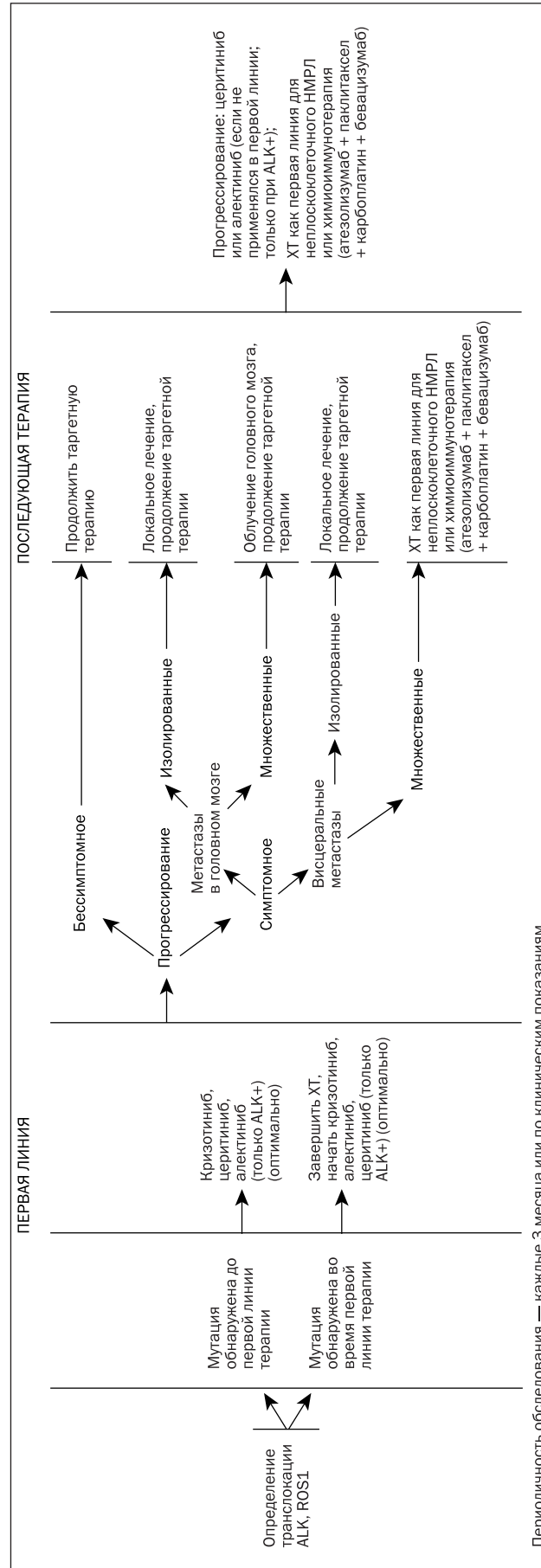


Рис. 3. Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака легкого IV стадии при EGFR (+) мутации.



Периодичность обследования — каждые 3 месяца или по клиническим показаниям.

Рис. 4. Рекомендуемый алгоритм лечения неплоскоклеточного рака легкого IV стадии при транслокации ALK, ROS1.