

НМРЛ: риск рецидива можно снизить на 80%



Рак легкого – это социально значимое заболевание, которое занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, инвалидизации (10,7% случаев от всех инвалидностей по ЗНО) и смертности от ЗНО населения. Оно характеризуется низкими показателями выявляемости на ранних стадиях, трудно поддается лечению, а также требует значительных финансовых затрат в условиях оказания медицинской помощи гражданам. Примерно у 30% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) диагностируется резектабельная опухоль. Однако доля рецидивов после проведенного хирургического лечения остается высокой в связи с агрессивным течением заболевания. В среднем рецидив развивается в течение 1–2 лет после операции. Более чем у 80% пациентов после операции при первом рецидиве обнаруживаются отдаленные метастазы. В связи с этим остро стоит необходимость в дополнительных методах лечения у пациентов после проведенного радикального хирургического вмешательства. О том, как совершенствуется адъювантная лекарственная терапия НМРЛ, отличающегося высоким риском рецидива, мы попросили рассказать **Арифа Керимовича Аллахвердиева**, д.м.н., профессора кафедры онкологии РМАНПО, заведующего отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ.

Высокий потенциал метастазирования

– Онкологам хорошо известно, что рак легкого – одно из самых часто встречающихся опухолевых заболеваний, насколько распространен хирургический метод лечения для этих пациентов?

– Действительно, последние годы рак легкого лидирует по показателям заболеваемости и смертности. В мире это онкологическое заболевание стоит на первом месте у мужчин по смертности. По последним статистическим данным, в России заболевает раком

легкого порядка 60 тыс. человек и 1/3 из них – пациенты с начальными стадиями болезни – I–II, а у 70% больных диагностируются распространенные формы – III–IV стадия. В настоящее время радикальное хирургическое лечение может планироваться у 1/3 пациентов с диагнозом «рак легкого», в нашей стране это порядка 15 тыс. пациентов (статистика за 2019 г.).

– По вашему мнению, после резекции опухоли для пациентов с НМРЛ ранних стадий требуется дальнейшее лечение?

– Традиционно в последние десятилетия считалось, что I–II стадии болезни можно излечить исключительно с применением хирургического метода. Однако каких-то значимых улучшений в отдаленных результатах у данной группы больных мы, к сожалению, не получили. Это свидетельствует в пользу того, что и при ранних стадиях заболевания хирургия должна быть дополнена медикаментозной терапией – чтобы повысить эффективность самой операции и улучшить отдаленные результаты лечения наших пациентов.

– Насколько высок риск рецидива для пациентов с НМРЛ после радикального хирургического вмешательства? Можете ли вы выделить группы пациентов, которые наиболее подвержены этому риску?

– Немелкоклеточный рак легкого в принципе характеризуется ранним метастазированием после радикальных оперативных вмешательств. Риск развития рецидива и при начальных стадиях заболевания достаточно высок. К примеру, при IV стадии болезни частота рецидивов, регистрируемых у пациентов, которым выполнена операция, составляет около 45%. По мере увеличения стадии эта цифра возрастает: при II – 60% рецидивов; при III – 76%. Парадоксально то, что рецидивы проявляются не только локальным прогрессированием, т. е. в зоне, где выполнена операция. Лишь у 17% больных с НМРЛ выявляются только локальные рецидивы, у 39% пациентов вместе с локальным рецидивом наблюдается отдаленное гематогенное метастазирование, и у 44% пациентов прогрессирование болезни реализуется исключительно отдаленными метастазами без наличия локального рецидива.

Есть группа пациентов, которые наиболее подвержены риску рецидива, и на это влияет ряд факторов: степень злокачественности самой первичной опухоли, наличие различных патоморфологических инвазивных характеристик опухоли, поражения капсулы лимфатических узлов, наличие метастазов в региональных лимфатических узлах. Чем выше стадия, тем выше вероятность рецидива болезни. И еще один доказанный фактор: у пациентов с опухолями железистой структуры (аденокарциномами) с мутацией в гене EGFR чаще реализуются гематогенные метастазы. Все это нужно учитывать при планировании адъювантной лекарственной терапии.

– Есть ли у современного онколога возможности для снижения риска рецидива? Какие из них применяются в лечении пациентов с НРМЛ? Насколько, на ваш взгляд, они эффективны?

– Надо заметить, что на риск рецидива влияет и характер выполненного оперативного вмешательства. Мы можем надеяться на снижение риска рецидива исключительно в группе пациентов, которым выполнено радикальное оперативное вмешательство, т. е. резекция в объеме R0 – удаление самой опухоли с анатомической резекцией части легкого, в которой опухоль локализована, и полное удаление региональных лимфатических коллекторов, где достаточно часто могут реализовываться рецидивы. Такой подход минимизирует рецидив болезни. Но, несмотря на радикализм выполненной операции с соблюдением онкологических принципов хирургического лечения больных, мы достаточно часто встречаемся с рецидивом заболевания. Традиционно для сокращения этого риска последние годы используется адъювантная терапия – послеоперационное химиотерапевтическое лечение у пациентов со II–IIIА стадией заболевания. Тем не менее крупные рандомизированные исследования демонстрируют, что назначаемая химиотерапия (платиновыми дуплетами) обладает низкой эффективностью, увеличивая 5-летнюю общую выживаемость лишь на 5%. Очевидно, что положение требует значительного улучшения.

Статус «прорывной терапии»

– В последнее десятилетие ведется колоссальная научно-исследовательская работа в области создания новых препаратов для терапии онкологических заболеваний, в том числе рака легкого. Одна из недавних и обнадеживающих работ – исследование ADAURA, результаты которого были представлены в рамках пленарной сессии на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии ASCO-2020. Расскажите, пожалуйста, о полученных в ходе исследования результатах.

– С появлением полтора десятка лет назад первого поколения ингибиторов тирозинкиназы EGFR у онкологов появилась надежда на улучшение ситуации у больных метастатическим НРМЛ. Препараты этой группы стали стандартной первой линией системной терапии, увеличив продолжительность жизни с 8–10 месяцев до 24–36. Но результаты назначения ингибиторов тирозинкиназы в качестве адъювантной терапии у больных НРМЛ с наличием активирующей мутации гена EGFR были не столь оптимистичны. И вот появляется представитель третьего поколения ингибиторов тирозинкиназы – осимертиниб, способный блокировать активность EGFR как в случае активирующих мутаций в 19 и 21 экзонах, так и при возникновении мутации резистентности к ингибиторам первого-второго поколения – T790M.

ADAURA – международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, направленное на изучение эффективности и безопасности препарата осимертиниба при адъювантном лечении пациентов с IB, II и IIIA стадией НМРЛ с активирующими мутациями EGFR (ex19del или L858R) после радикальной операции. Важно отметить, что пациенты до рандомизации в группы исследования могли получать адъювантную химиотерапию по решению врача. В прошлом году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило осимертинибу статус «прорывной терапии» – этот статус присваивается для ускорения разработки и рассмотрения регуляторными органами новых перспективных ЛС, предназначенных для лечения серьезных заболеваний и удовлетворяющих значимую медицинскую потребность. Произошло это как раз после того, как на ASCO-2020 были озвучены результаты исследования ADAURA.

Проведенное исследование продемонстрировало статистически и клинически значимое преимущество осимертиниба в отношении безрецидивной выживаемости при применении в качестве адъювантной терапии: риск рецидива заболевания или смерти снизился на 80% в сравнении с группой наблюдения в группе пациентов с IB–IIIA стадией заболевания. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 89% и 52% в группе осимертиниба и группе наблюдения соответственно. Независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал компании провести расслепление (раскрытие) данных исследования на 2 года раньше срока. Основание – получены убедительные доказательства эффективности в связи с достижением своей первичной конечной точки – безрецидивной выживаемости. Это очень высокий результат. Однако важно уточнить, что, несмотря на проведение досрочного анализа, исследование продолжается, расслепление на уровне исследователей и участников исследования не проводилось, и в дальнейшем мы сможем увидеть окончательные результаты исследования, в том числе данные по общей выживаемости.

– **Надо отметить, что осимертиниб уже одобрен для применения по новому показанию в России и в начале нынешнего года вошел в национальные клинические рекомендации МЗ РФ в качестве адъювантной терапии НМРЛ IB–IIIA стадии у пациентов с мутациями EGFR после полной хирургической резекции опухоли. По вашему мнению, применение нового препарата может повлиять на клиническую практику и качество жизни пациентов?**

– Для больных с НМРЛ IB–IIIA стадии с мутацией EGFR характерны гематогенные отдаленные метастазы, в том числе и поражение ЦНС. Это самая тяжелая группа пациентов, которая требует серьезных финансовых инвестиций в терапию, а также решения социальных вопросов. Назначение осимертиниба в адъювантном режиме позволит снизить риск развития рецидивов при НМРЛ с мутацией EGFR, в том числе отдаленных рецидивов, включая метастазы в головной мозг. Предупреждение/профилактика прогрессирования болезни скажется на качестве

жизни этой группы пациентов и, конечно, на нашей клинической практике. Надеюсь, мы получим лучшие результаты, как непосредственные, так и отдаленные.

– Молекулярно-генетическое тестирование (МГТ), необходимое для определения статуса опухоли и выбора стратегии лечения, уже вошло в рутинную практику ведения пациентов с распространенным НМРЛ. Можно ли утверждать, что тестирование на наличие мутации в гене EGFR необходимо проводить всем пациентам с НМРЛ независимо от стадии?

– Сегодня можно смело утверждать, что тестирование на наличие мутации в гене EGFR необходимо проводить всем пациентам с НМРЛ, с аденокарциномой легкого вне зависимости от стадии заболевания. Препарат осимертиниб прошел клиническое испытание и одобрен по новому показанию. И всем больным при наличии мутации в гене EGFR после радикального хирургического лечения необходимо рекомендовать адьювантную терапию осимертинибом.

– Как, на ваш взгляд, оптимально организовать маршрутизацию пациентов с НМРЛ ранних стадий для получения результатов МГТ? Как организован этот процесс в вашем учреждении? На каком этапе следует проводить тестирование?

– В большинстве специализированных клиник проводят комплексное лечение и есть возможность проведения МГТ, которое в России осуществляется в рамках ОМС. Это не представляет трудностей ни технических, ни финансовых, поэтому данный вид тестирования можно планировать у всех пациентов, прооперированных по поводу НМРЛ на базе клиники. В учреждениях, где отсутствует МГТ, пациентов в обязательном порядке надо направлять в лаборатории, где такие исследования выполняются.

В нашем учреждении есть современная патоморфологическая лаборатория с возможностями проведения МГТ. Всех прооперированных пациентов с аденокарциномой легкого IB–IIIA стадии направляем на тестирование для выявления мутации в гене EGFR. После операции, это около двух недель после выписки, пациент направляется на консультацию к химиотерапевту нашей клиники. Если пациент оперировался не в нашей клинике, то он с формой 057-У и с морфологическими препаратами, парафиновыми блоками может обратиться в нашу лабораторию, где ему будет проведено МГТ.

Тестирование можно выполнять на послеоперационном этапе. Мы имеем достаточное количество биологического материала, который позволит выполнить все запланированные каждому конкретному пациенту молекулярно-генетические тесты.

Данный анализ может проводиться и на клиническом этапе, т. е. до оперативного вмешательства. И, на мой взгляд, такой подход (получение биоматериала из первичной опухоли) позволяет ускорить процесс получения результатов МГТ и сократить сроки до начала лечения. В таком случае после оперативного вмешательства у нас уже будет

представление о наличии или отсутствии мутации в гене EGFR и возможность заранее планировать адъювантную терапию препаратом осимертиниб.

Назначение осимертиниба в адъювантном режиме после радикально выполненного хирургического вмешательства в исследовании ADAURA рекомендовано в течение до 10 недель с момента проведения операции. Сегодня на первое место выходят малоинвазивные операции, которые позволяют выписать пациента на 3–5-й день после хирургического лечения. В резерве после операции у пациента и врача остается 7–8 недель для назначения таргетной терапии.

– **Что должен объяснить врач пациенту, чтобы лечение было наиболее эффективным?**

– Пациент должен понимать, что, несмотря на то, что НМРЛ – это злокачественное новообразование с достаточно высоким потенциалом метастазирования, сегодня благодаря успехам, достигнутым в области хирургии, есть возможность с минимальной травмой получить хирургическое лечение. А благодаря успехам, которые достигнуты в области лекарственной терапии есть возможность закрепить результаты хирургического лечения и снизить вероятность возврата болезни. При возможностях современной онкологии НМРЛ перестает быть приговором. Есть перспектива увеличить шансы на излечение пациентов на ранних стадиях, значимо улучшить продолжительность и качество жизни у пациентов с распространенными формами заболевания.

Мутация EGFR, с одной стороны, это плохо, т. к. у таких пациентов чаще реализуется отдаленное гематогенное метастазирование, но с другой стороны – мы имеем осимертиниб, своевременное назначение которого может значимо снизить вероятность прогрессирования заболевания. Врачу необходимо объяснить пациенту возможности адъювантного лечения и рассказать о результатах, которых можно достичь. Пациенту необходимо придерживаться всех рекомендаций, которые дают специалисты, входящие в мультидисциплинарный консилиум – хирург, химиотерапевт и радиотерапевт. Пациент должен доверять их мнению и на основании их заключения, учитывая все плюсы и минусы лечения, принимать решения. Исключительно такой подход может гарантировать наилучшие результаты.