

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Яснецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.каф: дмн, профессор Зуков Р.А.

Реферат

Таргетная терапия НМРЛ.

Выполнила: клинический ординатор 2-го года
обучения кафедры онкологии и лучевой
терапии с курсом ПО
Григорьева В. И.

г. Красноярск, 2022 г.

Содержание

1. Введение
2. Системная терапия рака легкого
3. Таргетные препараты
4. Теоретическое обоснование таргетной терапии рака легких
5. Генотипы немелкоклеточного рака легких
6. Заключение

Введение

Рак лёгких трудно поддаётся лечению. А выбор метода зависит от типа опухоли и стадии. Обычно при этом заболевании применяют хирургическое лечение, лучевую, химио- и таргетную терапию, а также их сочетание.

Вся терапия (лечение) рака легких подразделяется на локальную и системную:

Локальная терапия – это хирургическое вмешательство (операции) и лучевая терапия. Их цель – удалить или разрушить злокачественные клетки. Если метастазы вышли за пределы лёгких, локальную терапию применяют и на других пораженных органах.

Системная терапия включает таргетную и химиотерапию и иммунотерапию. Препараты, поступая в кровоток, уничтожают или останавливают рост злокачественных клеток в организме.

При мелкоклеточном раке в ограниченной стадии (то есть, когда рак не распространился за пределы легких) обычно проводят лучевую и химиотерапию. Мелкоклеточный рак, который распространился за пределы легких, лечат химиотерапией.

При немелкоклеточном раке лёгких в ограниченной стадии лечение возможно хирургическим способом, химио- и лучевой терапией, а также их сочетанием.

Системная терапия.

Для лечения рака легкого используют три вида системной терапии: химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию.

Химиотерапия

При химиотерапии применяют препараты, которые убивают раковые клетки. Как правило, её вводят внутривенно, но некоторые виды препаратов принимают в виде таблеток.

Химиотерапию при раке лёгких проводят поэтапно, чередуя с периодами отдыха. Продолжительность курса, количество курсов, препараты – зависят

от выбранной схемы. Препараты могут вызывать побочные эффекты. Большинство из них можно предотвратить или компенсировать.

При раке легкого чаще всего используются препараты на основе платины (цисплатин, карбоплатин) в сочетании с другими химиопрепаратами. Большинство режимов являются взаимозаменяемыми и равноэффективными. Различаются степенью тяжести побочных эффектов.

Неплатиновые комбинации рекомендуется использовать в том случае, если назначение препаратов платины противопоказано. Побочные эффекты двухкомпонентной химиотерапии могут быть тяжелыми, поэтому назначаются пациентам в достаточно хорошем соматическом состоянии.

Для пожилых или ослабленных пациентов назначаются монорежимы химиопрепаратов для лучшей переносимости. При хорошем эффекте (стабилизация, полный или частичный регресс) проводят 4-6 циклов лечения, контрольное обследование через каждые 2 курса.

После 6 курсов и достижения стабилизации можно назначить поддерживающий режим – бевацизумаб или пеметрексед.

При наличии метастазов в кости используются специальные препараты для укрепления костной ткани, предотвращения переломов и связанных с ними осложнений — деносумаб и бисфосфонаты.

Таргетная терапия

Принципы работы таргетной терапии (target = цель) отличаются от принципов действия химиотерапии. Таргетные препараты воздействуют на определенные мутации или рецепторы опухолевых клеток и таким образом мешают им расти и развиваться. Применять таргетную терапию имеет смысл только если есть определенные изменения в генах опухолевых клеток. Мутации определяют специальными анализами, для которых нужен гистологический блок (парафин с кусочком опухоли) или образец крови (так называемая «жидкая» биопсия). Таргетные препараты обычно используют для лечения распространенных стадий рака легких или в случаях рецидивов. У таргетной терапии тоже бывают побочные эффекты.

Иммунотерапия

Существуют препараты, которые влияют на иммунную систему и «обучают» её бороться с раком. При раке легкого происходит экспрессия PD–L1 опухолевыми клетками. Белок PD–L1 в здоровом организме выполняет

функцию «защиты» клеток организма от аутореактивных Т-лимфоцитов. Клетки опухоли приобретают способность экспрессировать PD–L1 на поверхности для ускользания от иммунного ответа.

Выделяют 3 группы по уровню экспрессии:

1. Отрицательная (<1%)
2. Позитивная ($\geq 1\%$) – пембролизумаб может использоваться при непереносимости химиотерапии
3. Позитивная с выраженной экспрессией ($>50\%$) показывает доктору, что пембролизумаб может использоваться как препарат первой линии. Также мы ожидаем более выраженный ответ на лечение иммунопрепаратами.

Препарат Ниволумаб может использоваться только начиная со второй линии терапии независимо от уровня PD–L1 экспрессии.

Таргетные препараты - Мабтера (CD20) - Герцептин (HER2) - Гливек (BCR/ABL, KIT, PDGFR) - Иресса, Тарцева (EGFR) - Цетуксимаб (EGFR) - - Сутент (мультитаргетный ингибитор киназ) - Сорафениб (мультитаргетный ингибитор киназ) - Лапатиниб (ингибитор EGFR и HER2)

Лечение пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) традиционно базировалось на системной цитостатической терапии. Химиотерапия целенаправленно уничтожает клетки, находящиеся в состоянии роста и деления, купирует симптомы заболевания, улучшает качество жизни пациента и удлиняет продолжительность жизни у части пациентов с НМРЛ.

Данная статья резюмирует результаты ряда научных исследований, посвященных скринингу мутаций у пациентов с НМРЛ, а также изучению эффективности таргетной терапии рака легких, назначенной на базе результатов скрининга.

Понимание молекулярных механизмов, отвечающих за формирование раковой опухоли при НМРЛ и других неопластических заболеваниях, позволило разработать категорию лекарственных препаратов, обладающих селективностью воздействия на специфические процессы в злокачественных клетках. Считается, что данные препараты (таргетные лекарства) относительно безвредны для здоровых клеток, но при этом крайне

эффективны для уничтожения злокачественных. Большинство таргетных препаратов назначаются в форме таблеток и представляют собой ингибиторы тирозинкиназ. Кроме того, существуют лекарства в форме внутривенных инъекций. Они относятся к категории моноклональных антител или низкомолекулярных соединений.

Теоретическое обоснование таргетной терапии рака легких

Большинство биомаркеров, определяющих эффективность таргетной терапии немелкоклеточного рака легких, представляют собой геномные аномалии, которые носят название драйверных мутаций (мутация – «водитель»). Драйверные мутации присутствуют в раковых клетках и затрагивают гены, кодирующие синтез протеинов, чье присутствие в клетке является обязательным условием для ее роста и выживания. В клетках НМРЛ был также идентифицирован ряд других мутаций, не играющих значимой роли в поддержании онкогенного фенотипа, и эти мутации получили название вторичных, или мутаций- «пассажиров». Драйверные мутации отсутствуют в других клетках организма (нераковых) и, как правило, эксклюзивны: в клетках опухоли присутствует только одна разновидность драйверной мутации.

Драйверные мутации носят характер трансформативных, то есть выступают инициаторами малигнизации нормальной клетки. Кроме того, драйверные мутации играют роль своеобразного биологического «выключателя»: они закрепляют раковый фенотип клетки, исключая ее из процессов биологической регуляции.

Таким образом, драйверные мутации могут рассматриваться как надежные биомаркеры в рамках селекции кандидатов для назначения таргетной терапии. Более того, драйверная мутация представляет собой идеальную мишень для таргетных препаратов, поскольку выживаемость раковой клетки напрямую зависит от активности драйверной мутации, «выключившей» другие механизмы биологической регуляции. Иными словами, драйверная мутация, обеспечивающая выживание раковой клетки, в то же время является ее ахиллесовой пятой.

При НМРЛ и других раковых опухолях идентификация драйверных мутаций у конкретного пациента и, соответственно, назначение адекватной таргетной

терапии оптимизируют терапевтический эффект, а также в большинстве случаев позволяют добиться снижения токсичности. Идентификация драйверных мутаций может и должна рассматриваться как неотъемлемая часть процесса [диагностики](#) у пациентов с немелкоклеточным раком легких. На основании полученных результатов можно вынести обоснованное заключение о назначении пациенту стандартной химиотерапии (при отсутствии драйверных мутаций) или таргетной терапии.

Генотипы немелкоклеточного рака легких

Ниже перечислены драйверные мутации, наиболее характерные для пациентов с немелкоклеточным раком легких и представляющие собой мишени для существующих на сегодняшний день таргетных препаратов (как прошедших фазу клинической апробации, так и находящихся в фазе клинических испытаний). Кроме того, в статье рассматриваются мутации-«пассажиры», часто встречающиеся у пациентом с НМРЛ, вне зависимости от возможности применения в данном случае таргетной терапии.

Показанием к таргетной терапии считается существование одной из драйверных мутаций, фигурирующих в списке. При отсутствии адекватной таргетной терапии или невозможности участия пациента в программе клинических испытаний таргетных средств, целесообразно использовать стандартную цитостатическую терапию.

EGFR

Мутации в генах EGFR присутствуют примерно у 15% пациентов с НМРЛ на территории США. Они чаще встречаются у некурящих пациентов. В группе пациентов азиатского происхождения частота данных мутаций значительно выше и может достигать 62%.

У пациентов на поздних стадиях рака легких наличие мутации EGFR является благоприятным прогностическим признаком, поскольку предполагает восприимчивость опухоли к ингибиторам тирозинкиназы: эрлотинибу, гефтинибу и афатинибу.

Транслокации ALK

Согласно исследованиям, проведенным в США, транслокации гена ALK тирозинкиназы отмечаются примерно у 4% пациентов с немелкоклеточной аденокарциномой. Они преобладают у молодых пациентов и у некурящих.

Наличие транслокации предопределяет чувствительность к кризотинибу. Терапия кризотинибом, в свою очередь, повышает показатели беспрогрессивной выживаемости.

Мутации RAS

RAS – общее название группы онкогенов, идентифицированных в процессе изучения ретровирусов, индуцирующих развитие саркомы у крыс (RAS –от rat sarcoma). Геном человека содержит гомологи: KRAS, NRAS и HRAS.

RAS протеины относятся к семейству мембраносвязанных ГТФаз и выполняют роль медиатора в процессах MAP-киназного и PI3K каскадов, контролирующих процессы клеточной пролиферации и апоптоза.

Онкогенные мутации RAS представляют собой точечные замены в кодонах 12 и 13 (миссенс-мутации) и проявляются в виде постоянной активности RAS-протеинов.

Активизирующие KRAS мутации наблюдаются у 20-25% пациентов с немелкоклеточной аденокарциномой и преобладают у курильщиков.

NRAS гомологичны KRAS, встречаются примерно у 1% пациентов с НМРЛ, преимущественно у курильщиков. Клиническое значение NRAS в настоящее время не установлено, таргетной терапии не разработано.

Мутации KRAS оказывают незначительное влияние на прогноз выживаемости. Ранее считалось, что они ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Наиболее широкомасштабное исследование в данной области заключалось в ретроспективном анализе статистических данных, собранных в 4 группах пациентов с немелкоклеточным раком легких общей численностью 1543 человека. Все пациенты получали адъювантную химиотерапию после резекции легкого, у 300 из них были идентифицированы мутации KRAS. Статистически значимых отличий в показателях выживаемости зафиксировано не было.

При анализе данных, собранных в группе пациентов с 4 стадией НМРЛ, отмечалась тенденция к ухудшению прогноза при наличии KRAS. Однако из-за гетерогенности контрольной группы, в состав которой входили также пациенты с EGFR мутациями (более прогностически благоприятными), вынести однозначное заключение о влиянии KRAS на выживаемость не представляется возможным.

Многочисленные попытки выделить специфические ингибиторы RAS не увенчались успехом. В настоящее время исследуется возможность воздействия на эффекторы активированных KRAS:

Ингибитор MEK – селуметиниб. У пациентов с KRAS мутациями, получавших лечение доцетакселом, в группе, получавшей комбинированную терапию доцетаксел и селуметиниб, было зарегистрировано повышение показателей выживаемости, как общей, так и беспрогрессивной. Вместе с тем, комбинированная терапия сопровождалась более выраженными токсическими побочными эффектами: субфебрильной нейтропенией, диареей, тошнотой, рвотой, сыпью.

Преคลินิกические исследования на генетически модифицированных лабораторных мышах продемонстрировали, что опухоли, содержащие исключительно KRAS мутации, в большей степени восприимчивы к комбинированной терапии доцетакселом и селуметинибом. В то же время, сочетание KRAS и p53 характеризуется умеренной сенситивностью, а KRAS и LKB1 – резистентностью. По-видимому, эффективность терапии в данном случае определяется наличием комплекса мутаций-«пассажира»;

Ингибитор MEK – траметиниб. Положительный эффект терапии траметинибом зафиксирован в группе пациентов с НМРЛ, однако убедительного доказательства его связи с наличием мутаций KRAS получить не удалось;

Для пациентов, лишенных возможности принимать участие в клинических испытаниях, рекомендации относительно терапии немелкоклеточного рака легких с KRAS идентичны рекомендациям для пациентов с немелкоклеточной аденокарциномой неустановленного генотипа.

HER2

HER2 (ERBB2) – тирозинкиназный рецептор группы EGFR. Мутации в гене HER2 отмечаются у 1-2% пациентов с НМРЛ. Они, как правило, представляют собой инсерционные мутации в экзоне (реже – точечные мутации). Опухоли относятся к типу немелкоклеточных аденокарцином, мутации чаще наблюдаются у женщин, а также у некурящих пациентов (никогда не куривших).

Амплификации HER2 не относятся к категории драйверных мутаций, и предыдущие исследования продемонстрировали отсутствие клинического эффекта терапии трастузумабом у пациентов с амплификациями HER2.

В рамках новой серии клинических испытаний был зарегистрирован частичный положительный эффект у пациентов, получавших комбинированное лечение трастузумабом и цитостатическими средствами, а также в группе, принимавшей афатиниб – ингибитор EGFR/HER2 тирозинкиназы.

Частичная положительная реакция также отмечалась у пациентов с НМРЛ и мутациями HER2 при терапии нератинибом (pan-HER2 ингибитор) и темсиролимузом (m-TOR ингибитор).

BRAF

BRAF кодирует синтез протеина B-RAF, являющегося медиатором KRAS, активирующих MAP-киназный каскад. Мутации BRAF присутствуют у 1-3% пациентов с НМРЛ, преимущественно у курильщиков и пациентов с немелкоклеточной аденокарциномой. Активация B-RAF наблюдается в результате мутации в позиции V600 на 15 экзоне (аналогичная мутация наблюдается у пациентов с меланомой) или на других участках.

Как свидетельствуют данные, собранные в ходе 1-2 фазы клинических испытаний, частичная положительная реакция отмечается у пациентов с немелкоклеточным раком легких и мутацией V600E, получавших терапию дабрафенибом – ингибитором BRAF. Побочные эффекты терапии дабрафенибом НМРЛ схожи с реакциями, наблюдавшимися у пациентов с меланомой, получавших аналогичное лечение.

Другая стратегия лечения заключается в использовании ингибиторов MEK тирозинкиназы (см. раздел «Мутации RAS»).

Экспрессия MET

MET – тирозинкиназный рецептор фактора роста гепатоцитов. Мутации в гене MET у пациентов с НМРЛ встречаются редко и их клиническое значение изучено недостаточно. В то же время, гиперэкспрессия MET отмечается в 25-75% случаев НМРЛ и, как правило, представляет собой неблагоприятный прогностический признак.

Положительные эффекты таргетной терапии рака легких были зафиксированы в рамках клинических испытаний. Препараты:

Тиватиниб – ингибитор MET тирозинкиназы;

Онартузумаб в комбинации с эрлотинибом. Онартузумаб – одновалентное антитело, селективно связывающееся с внеклеточным доменом MET;

Кризотиниб – препарат, блокирующий ALK и ROS1, обладающий потенциалом ингибции MET у пациентов с MET-амплификациями.

Амплификация FGFR1

Рецептор фактора роста фибробластов (FGFR1) – тирозинкиназный мембранный рецептор, принимающий участие в процессах выживаемости клетки и пролиферации. Амплификации FGFR1 присутствуют у 13-25% пациентов с плоскоклеточным раком легкого. Они чаще наблюдаются у курильщиков и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

Таргетные препараты находятся в стадии разработки. Описан случай регрессии опухоли при терапии ингибитором FGFR1 тирокиназы – препаратом BGJ398.

Наиболее известными онкомаркерами являются мутации EFGR и транслокации ALK. Идентификация данных онкомаркеров легла в основу разработки высокоспецифичных таргетных средств, применение которых позволило добиться значительных успехов при лечении рака легких.

Заключение

Текущие исследования в области онкологии сосредоточены на разработке новых препаратов лечения рака легкого, а также на выявлении потенциальных предикторов эффективности лечения. В последнее десятилетие мы стали свидетелями крупных прорывов в понимании патогенеза этого заболевания, что привело к появлению новых, таргетных препаратов. Гистологические, клинические и молекулярные данные помогают клиницистам идентифицировать пациентов, которые могут извлечь наибольшую пользу от новых методов лечения прогрессирующего НМРЛ.

Список литературы

1. Журнал: Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;5(2): 48-53
Таргетная терапия местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого с EGFR-мутацией
2. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Версия 2017. С. 28-42.
3. Жукова Л. Г. // Практическая онкология. – Т. 11, № 3. – С. 182–191
4. Herbst R.S., 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. Vol.387, №10027, P. 1540-1550.
5. «Злокачественные новообразования в России в 2018 году», МНИОИ им. П.А.Герцена, Москва 2018 год. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.
6. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. ASCO 2018; abstract LBA9000.
7. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев [и др.]. - Москва : ГЭОТАР Медиа, 2020 г. - 920 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5616-3.