

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лечебный факультет

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Реферат

**НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (НМРЛ).
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Выполнил _____
подпись, дата

клинический ординатор Д.А. Стоян
инициалы, фамилия

Проверил _____
подпись, дата

инициалы, фамилия

Красноярск, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ	3
1 ДИАГНОСТИКА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО	4
2 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО	5
2.1 Ранние стадии (стадия I-II) немелкоклеточного рака легкого	5
2.2 Местно-распространенный (стадия III) немелкоклеточный рак легкого....	6
2.3 Метастатический немелкоклеточный рак легкого (стадия IV)	7
2.4 Последующее наблюдение после лечения	8
3 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	10
4 АДЪЮВАНТНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НМРЛ.....	12
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	19
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	20

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак лёгкого развивается из клеток различных тканей легких, которые начинают аномально расти и делиться, образуя опухоль.

Немелкоклеточный рак легкого представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) видом опухолевых клеток под микроскопом.

В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный (недифференцированный) рак. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения.

Рак легкого – одно из самых часто встречающихся опухолевых заболеваний в Европе. На НМРЛ приходится около 85-90% всех случаев рака легкого. Курение является основным фактором риска развития рака легкого.

В Европе отмечается снижение смертности от рака легкого у мужчин, тогда как у женщин отмечен рост – это отражает различие в тенденциях курения между полами.

1 ДИАГНОСТИКА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Основные симптомы, свидетельствующие о возможном заболевании НМРЛ: упорный кашель, инфекции органов грудной клетки, одышка, охриплость, боли в грудной клетке и кровохарканье.

Также на НМРЛ могут указывать: лихорадка, потеря аппетита, необоснованная потеря веса и выраженная слабость.

После осмотра ваш врач назначит вам рентгеновскую и/или компьютерную томографию (КТ) (или может использовать другие технологии, такие как ПЭТ/КТ или магнитно-резонансная томография для оценки расположения и распространения опухолевого процесса. Проведение биопсии (получение клеток или тканей из опухоли) окончательно подтвердит или опровергнет диагноз НМРЛ.

2 МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Виды лечения НМРЛ включают:

1. Хирургическое лечение
2. Химиотерапия – использование противоопухолевых препаратов для разрушения раковых клеток. Химиотерапия может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими видами лечения;
3. Таргетная терапия – новейшие препараты, которые блокируют сигналы, поступающие к опухолевым клеткам и потенцирующие их к росту;
4. Иммунотерапия – метод лечения, активирующий иммунную систему человека для уничтожения чужеродных агентов – опухолевых клеток;
5. Лучевая терапия – использование определенных доз различных видов излучения для уничтожения опухолевых клеток и остановки их роста.

Комбинации различных видов лечения могут использоваться в зависимости от стадии и типа НМРЛ, а также от состояния больного и сопутствующих заболеваний (заболевания, которые могут наблюдаться у вас одновременно с основным заболеванием).

Стадия рака определяется в зависимости от размера опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов и от того, распространился ли процесс на другие органы, помимо легких. Эта информация используется для выбора оптимального лечения.

2.1 Ранние стадии (стадия I-II) немелкоклеточного рака легкого

1. Хирургическое лечение является основным методом лечения ранних стадий НМРЛ;
2. Химиотерапия может быть назначена после операции (адьювантная химиотерапия) пациентам со стадией II и III НМРЛ и некоторым пациентам со стадией IV;

3. Лучевая терапия (стереотаксическая абляционная лучевая терапия или обычная лучевая терапия) является альтернативой хирургии у пациентов, которые не могут или не желают делать операцию;

4. Лучевая терапия может быть назначена после операции (адьювантная лучевая терапия) у пациентов со стадией II и стадией III НМРЛ.

2.2 Местно-распространенный (стадия III) немелкоклеточный рак легкого

Лечение местно-распространенного НМРЛ обычно включает различные виды терапии (мультимодальная терапия). Если возможно удалить опухоль (то есть опухоль резектабельна), варианты лечения могут включать:

1. Индукционную терапию (начальное лечение, проводимое для уменьшения опухоли перед последующим запланированным лечением), состоящую из химиотерапии в комбинации с лучевой терапией или без нее и последующей операцией;

2. Операцию с последующей адьювантной химиотерапией и/или лучевой терапией;

3. Химиолучевую терапию (то есть химиотерапия и, проводимые одновременно или последовательно).

Тип лечения и иногда последовательность видов терапии, предлагаемых пациентам с резектабельным НМРЛ III стадии, будет зависеть от общего состояния здоровья пациента и его сопутствующих заболеваний, а также от объема и сложности операции, необходимой для удаления опухоли.

При неоперабельном НМРЛ III стадии химиолучевая терапия является предпочтительным лечением. Химиотерапия и лучевая терапия могут назначаться последовательно (то есть одна за другой пациентам, которые по состоянию здоровья не могут перенести одновременное лечение).

Иммунотерапия может быть предложена некоторым пациентам с неоперабельным местнораспространенным НМРЛ после проведения химиолучевой терапии.

2.3 Метастатический немелкоклеточный рак легкого (стадия IV)

НМРЛ определяется как метастатическое заболевание (IV стадия), когда опухоль распространяется за пределы легкого, которое было первоначально поражено.

Иногда возможно удалить метастатический очаг НМРЛ хирургическим путем или провести радикальную лучевую терапию.

Внутривенная химиотерапия комбинацией из двух препаратов (с добавлением или без добавления таргетной терапии (бевацизумаб) является основным методом лечения пациентов с метастатическим НМРЛ.

Выбор используемых препаратов будет в значительной степени зависеть от общего состояния здоровья пациента, гистологического подтипа опухоли. Пациенты, у которых в опухоли выявляется относительно высокий уровень лиганда рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) (определяемого молекулярным тестированием с использованием биопсии опухоли), могут получать иммунотерапию первой линии с использованием пембролизумаба.

Лучшим подходом для пациентов, опухоли которых содержат специфические мутации (изменения) в генах рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), BRAF, анапластической лимфома киназы (ALK) или ROS1 (определяемые с помощью молекулярного тестирования с использованием биопсии опухоли), является пероральная таргетная терапия, проводимая непрерывно.

После 4-6 циклов дуплетной химиотерапии (то есть двух химиотерапевтических препаратов, назначаемых вместе), пациентам с хорошим общим состоянием может назначаться поддерживающая терапия (лечение, помогающее предотвратить повторное возникновение рака) с помощью химиотерапевтического препарата под названием пеметрексед. Также поддерживающая таргетная терапия эрлотинибом может быть назначена в качестве поддерживающей терапии.

В случае возвращения рака (рецидив или прогрессирование), может быть предложено лечение второй и третьей линиях. Подходящие методы лечения второй и третьей линиях зависят от того, какая терапия проводилась в первой линии, каков был её эффект и как длительно этот эффект сохранялся, а также от общего состояния пациента. Варианты лечения включают в себя: химиотерапию (пеметрексед или доцетаксел), иммунотерапию (ниволумаб, пембролизумаб или атезолизумаб), если они не назначались в первой линии, антиангиогенную терапию (нинтеданиб или рамуцирумаб) в комбинации с доцетакселом, и таргетную терапию (афатиниб, гефитиниб, эрлотиниб, осимертиниб, дабрафениб в комбинации с траметинибом, кризотиниб, серитиниб, или алектиниб) для пациентов с молекулярными повреждениями.

Пациенты, опухоли которых имеют мутации EGFR и которые получили лечение первой линии эрлотинибом, гефитинибом или афатинибом, а при прогрессировании имеют подтвержденную мутацию EGFR T790M, могут впоследствии продолжить терапию осимертинибом.

Пациенты с подтвержденной мутацией BRAF, получавшие лечение в первой линии дабрафенибом и траметинибом могут получать во второй линии химиотерапию на основе платины.

Пациенты, у которых опухоли имеют ALK-перестройки и которые получали лечение в первой линии кризотинибом, могут лечиться церитинибом, алектинибом.

2.4 Последующее наблюдение после лечения

Пациенты, закончившие лечение НМРЛ I-III стадии обычно наблюдаются клинически и рентгенологически каждые 6 месяцев в течение 2 лет, а затем ежегодно.

Пациенты, которые закончили лечение по поводу метастатической формы НМРЛ, обычно наблюдаются рентгенологически каждые 6-12 недель (в

зависимости от необходимости дальнейшего лечения), так чтобы вторая линия терапии могла быть начата, если необходимо.

После достижения максимального эффекта (полный регресс, частичный регресс или стабилизация) наблюдение осуществляется каждые 3-4 мес. в течение первых 1-2 лет, каждые 6 мес. – в течение последующих 3-5 лет, далее – ежегодно.

3 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение по-прежнему остается основным методом терапии пациентов с локализованным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), на долю которого приходится около 25–30% первично выявленных случаев НМРЛ. Таким образом, около 1/3 больных НМРЛ нуждаются в адъювантном лечении после радикального хирургического этапа. На данный момент единственным видом адъювантной терапии является полихимиотерапия (ПХТ), не считая адъювантного лучевого лечения у пациентов с IIIA стадией за счет N2-статуса или R1-резекции. Регистрационным исследованием, показавшим преимущество в общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) при использовании адъювантной платиносодержащей химиотерапии после радикального хирургического лечения, стало International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT). Результаты данного исследования опубликованы в 2004 г., с тех пор и по настоящее время стандарт адъювантного лечения НМРЛ практически не изменился [2]. Другое крупное исследование LACE (The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) пролило свет на преимущества применения адъювантной химиотерапии в зависимости от стадии заболевания. Продемонстрировано, что адъювантная ПХТ не увеличивает ОВ при IA стадии, уменьшает риск смерти в течение 5 лет для I стадии на 1,8%, для II – на 11,6% и III – на 14,7%. Схожие преимущества получены для БРВ – преимущество в 9,2% для 5-летнего периода.

Однако в связи с бурным развитием молекулярной онкологии и генетики и пришедшим пониманием того, что НМРЛ является чрезвычайно гетерогенной группой заболеваний, в настоящий момент активно изучается применение адъювантной таргетной терапии у пациентов, имеющих драйверные мутации, такие как мутация в гене EGFR или транслокация ALK. Промежуточные результаты, которые показывают данные исследования, превосходят аналогичные для адъювантной химиотерапии. Это дает надежду на то, что вскоре понятие «адъювантная химиотерапия» перестанет ассоциироваться со

всеми пациентами, перенесшими радикальное лечение, а будет использоваться в отношении группы пациентов, не имеющих мишеней для таргетной терапии.

4 АДЬЮВАНТНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НМРЛ

Одним из первых исследований, поставивших перед собой цель изучить преимущество от применения таргетной терапии в адьювантном режиме, было SELECT (фаза II испытания адьювантного эрлотиниба у пациентов с радикально прооперированным EGFRm НМРЛ). Данное исследование включало пациентов с IA–IIIA стадиями НМРЛ (TNM7), подвергнутых радикальному хирургическому лечению и 4 курсам стандартной платиносодержащей адьювантной терапии с лучевой терапией и без. Такие пациенты (n=100) получали эрлотиниб (150 мг 2 раза в день) в течение 2 лет после окончания стандартной адьювантной ПХТ. Исследование преследовало цель показать преимущество в БРВ при применении адьювантной таргетной терапии по сравнению с историческим контролем. Двухлетняя БРВ составила 88% (96% – I, 78% – II и 91% – III стадии), что, несомненно, превышало аналогичные результаты того же IALT, который показал 2-летнюю БРВ в 61%. Медиана ОВ и БРВ не достигнуты. Пятилетняя ОВ составила 86%. Из 100 пациентов только у 4 (4%) отмечен рецидив заболевания в течение применения таргетной терапии. У 40 пациентов рецидив зафиксирован после окончания лечения. Медиана времени до рецидива составила 25 мес. Важно отметить, что 24 пациентам с рецидивом заболевания выполнена ребиопсия, которая показала наличие мутации вторичной резистентности T790M только в одном случае (4%). Таким образом, практически все пациенты продолжили принимать эрлотиниб с медианой БРВ в 13 мес, что является идентичным показателем для приема эрлотиниба в 1-ю линию терапии (OPTIMAL, CTONG-0802). Результаты данного исследования показали, что применение таргетной терапии в адьювантном режиме может дать преимущество в выживаемости по сравнению с адьювантной ПХТ. Кроме того, продемонстрировано, что мутации вторичной резистентности отсутствовали в подавляющем большинстве случаев рецидивирования после адьювантной таргетной терапии. Данный факт говорит о том, что применение ингибиторов

тирозинкиназы (ИТК) I поколения в адьюванте не уменьшает количество доступных опций лечения для пациентов в дальнейшем.

Практически одновременно с SELECT начался набор в другое исследование, также посвященное эффективности адьювантной таргетной терапии для радикально прооперированных пациентов IB–IIIA стадии, – RADIANT. Данное исследование включало 973 пациента, разделенных (2:1) на 2 группы: группа, адьювантно получающая эрлотиниб 2 года (150 мг 2 раза в день), и группа плацебо. Адьювантная химиотерапия в указанном исследовании не проводилась. Критерием включения пациента в группу адьювантной таргетной терапии являлось не наличие мутации в гене EGFR, а повышенная экспрессия и амплификация последнего. Возможно, именно это и оказало влияние на результаты – отсутствие статистически значимой разницы в медиане БРВ между группами эрлотиниба и плацебо – 50,5 мес и 48,2 мес соответственно. Сам по себе феномен повышенной экспрессии и амплификации гена EGFR не является критерием наличия мутации в данном гене и эффективности ингибиторов EGFR у таких пациентов [7, 8]. Косвенно это подтвердили и результаты подгруппового анализа самого RADIANT – в EGFRm подгруппе разница медианы БРВ между эрлотинибом и плацебо составила 46,4 мес и 28,5 мес соответственно. Таким образом, RADIANT продвинулся на один шаг дальше, показав преимущество от адьювантной таргетной терапии в группе EGFRm пациентов в условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Следующей ступенью изучения эффективности адьювантной таргетной терапии стало исследование -ADJUVANT/CTONG1104, стартовавшее в 2011 г., которое призвано сравнить непосредственную выгоду от назначения гефитиниба со стандартной адьювантной ПХТ (цисплатин + винорельбин 4 курса). В исследование включены 222 пациента с II–IIIA стадиями, перенесшие радикальное хирургическое лечение и несущие мутацию гена EGFR (19 и 21-й экзоны). Рандомизация – 1:1 в группу таргетной терапии (24 мес) и ПХТ (4 курса). Результаты исследования показали, что медиана БРВ в группе

гефитиниба на 10,7 мес превышала таковую в группе ПХТ – 28,7 мес и 18,0 мес соответственно.

Помимо увеличения медианы БРВ назначение гефитиниба ассоциировалось с меньшим количеством и меньшей выраженностью нежелательных явлений по сравнению с группой стандартной ПХТ. В группе гефитиниба коррекция дозировки потребовалась 11% пациентов по сравнению с 33% в группе ПХТ. Прекращение лечения в связи с непереносимой токсичностью отмечалось в 3% в группе таргетной терапии и в 6% случаев в группе ПХТ [10].

Результаты перечисленных исследований продемонстрировали перспективы, которые может дать назначение адъювантной таргетной терапии для больных с НМРЛ. Это стало фундаментом для дальнейшего более широкого изучения такой опции лечения. В 2014 г. стартовало исследование ALCHEMIST (Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial) – широкомасштабный проект по полногеномному/экзомному секвенированию для пациентов с IB–IIIA стадией НМРЛ, перенесших радикальное хирургическое лечение. При наличии мутаций гена EGFR или транслокации гена ALK пациенты будут включены в одну из 2 групп: адъювантная терапия эрлотинибом 2 года/плацебо и адъювантная терапия кризотинибом 2 года/плацебо соответственно. В случае рецидива заболевания планируется выполнять биопсию опухоли для определения характеристики клональной эволюции опухоли. Немного позже в данное исследование добавлен еще один «рукав» – адъювантная иммунотерапия для пациентов с отсутствием драйверных мутаций – ниволумаб в сравнении со стандартной адъювантной ПХТ. Результаты данного исследования ожидаются в начале 2021 г.

Успехи применения ингибиторов EGFR I поколения показали эффективность данной стратегии в адъювантной терапии EGFR-позитивного НМРЛ, однако в существующей клинической практике ингибиторы EGFR III поколения (осимертиниб) показывают свое преимущество перед ИТК I поколения, что доказано в исследовании FLAURA. Это исследование

продemonстрировало преимущество в ОВ при использовании осимертиниба у непредлеченных пациентов с распространенным НМРЛ, несущим мутации в 19 и 21-м экзонах гена EGFR по сравнению с gefитинибом и эрлотинибом. Медиана ОВ составила 38,6 мес в группе осимертиниба и 31,8 мес в группе ИТК I поколения. Кроме того, нежелательные явления 3-й степени и выше в группе ИТК III поколения отмечены в 42% случаев против 47% в группе сравнения [12]. Исследование AURA показало, что лечение пациентов с EGFRm НМРЛ, которые спрoгрессировали на ИТК I–II поколения и имели мутацию вторичной резистентности T790M, при помощи осимертиниба (ИТК III поколения) имело преимущество по сравнению с химиотерапией (пеметрексед + карбоплатин). БРВ в группе осимертиниба составила 8,5 мес, а в группе химиотерапии – 4,2 мес, кроме того, токсичность 3-й степени и выше в группе осимертиниба составила 23%, тогда как в группе химиотерапии – 47%.

FLAURA и AURA стали подспорьем для продолжения исследования ИТК III поколения уже в рамках адьювантного таргетного лечения. В 2015 г. стартовало исследование -ADAURA – осимертиниб против плацебо в адьюванте у пациентов IB–IIIA стадии EGFRm (ex19del/L858R) НМРЛ после радикального хирургического лечения (проведение -адьювантной ПХТ не являлось критерием исключения). Цели исследования – определение 2-, 3-, 5-летней БРВ и 5-летней ОВ в группе пациентов, адьювантно получавших ИТК III поколения. Первые результаты данного исследования опубликованы в июне 2020 г., в них показано, что 2-летняя БРВ пациентов с II–IIIA стадиями НМРЛ при использовании осимертиниба в адьювантном режиме составила 90% против 44% в группе плацебо. Выигрыш в 2-летней БРВ от использования адьювантной таргетной терапии в группе, включающей в себя IB стадию, составил 36% (89% vs 53%). Таким образом, данное исследование продемонстрировало существенный выигрыш от применения адьювантной таргетной терапии ИТК III поколения после радикального хирургического лечения ± адьювантной ПХТ у EGFRm-пациентов, показав себя реальной опцией лечения лиц с НМРЛ.

Сама по себе адъювантная терапия преследует цель полной эрадикации минимальной резидуальной болезни (МРБ), которая представляет собой присутствие в организме изолированных или циркулирующих опухолевых клеток, которые не могут быть зафиксированы при помощи рутинно применяющихся диагностических методов. На данный момент самым перспективным методом определения МРБ является жидкостная биопсия с определением присутствия циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в плазме крови у радикально пролеченных пациентов. Данный метод основан на том, что опухолевые клетки при некрозе, апоптозе, а также целенаправленно выделяют в кровоток свою ДНК, которая, имея период полураспада от 16 мин до 2,5 ч, может отражать наличие этих самых опухолевых клеток в организме человека *real time*. Тем самым, определяя уровень цоДНК после радикального оперативного лечения, теоретически можно высказываться о наличии или отсутствии МРБ и, соответственно, в перспективе выделить на основании этого группы больных, которые получают преимущество от проведения адъювантной терапии. Исследования, подтверждающие данную теорию, касались изучения уровня цоДНК при раке молочной железы, раке яичников, но наиболее показательные касались назначения адъювантной терапии после радикально пролеченного колоректального рака. БРВ у пациентов, радикально прооперированных по поводу колоректального рака II стадии, не получавших адъювантную ПХТ, у которых отсутствовала цоДНК после операции, составила 90%, а для точно такой же группы пациентов, но с определяемой цоДНК после операции – 0%. Результаты данного исследования показывают, что различный статус по цоДНК после радикального лечения оказывает сильное влияние на вероятность рецидивирования и может влиять на решение о назначении/неназначении адъювантного лечения. Что же касается рака легкого – исследование DYNAMIC продемонстрировало, что БРВ в группе пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадий, перенесших R0-оперативное лечение, также сильно различалась в зависимости от послеоперационного статуса цоДНК. Медиана БРВ составила 23,1 дня 53 мес в зависимости от наличия или отсутствия определяемой цоДНК в плазме после

операции. Медиана ОВ составила 35,3 мес и 60 мес соответственно при наличии и отсутствии цоДНК в послеоперационной плазме крови. Пациенты с позитивным статусом цоДНК, которые получили адъювантную терапию, имели БРВ 22,4 мес против 9,25 мес – для пациентов с положительным цоДНК статусом и не получивших адъювантное лечение. Кроме того, DYNAMIS показало, что наиболее корректным с точки зрения адекватного отражения прогноза рецидивирования является определение уровня цоДНК в период времени от 3 дней до 1 мес после операции. Таким образом, уровень цоДНК в плазме крови у радикально пролеченных пациентов с НМРЛ также значительно влияет на прогноз заболевания и в дальнейшем может стать одной из важных составных частей принятия решения о послеоперационной тактике ведения пациентов с НМРЛ.

Отечественное исследование LUCARD, стартовавшее в феврале 2020 г., призвано более точно ответить на вопрос о влиянии уровня цоДНК в динамике (до операции, на 7–8-е сутки после операции и каждые 3 мес в течение 1 года после операции) на вероятность рецидива у пациентов, радикально пролеченных по поводу НМРЛ всех операбельных стадий. В исследование планируется включить более 200 человек со сроком наблюдения 3 года. Это позволит с достаточной достоверностью ответить на вопрос о влиянии на прогноз заболевания изменения уровня цоДНК в плазме крови в различные временные промежутки. Кроме того, больные будут разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия проведенного адъювантного лечения, что также покажет взаимосвязь между динамикой уровня цоДНК и преимуществом, полученным пациентами от проведения той или иной адъювантной терапии.

Определение цоДНК в плазме крови пациентов с НМРЛ в перспективе позволит выделить группу пациентов, которые получают наибольшую выгоду от применения адъювантной таргетной терапии. Кроме того, определение уровня цоДНК позволит определить рациональную длительность проведения терапии, вовремя выявлять мутации вторичной резистентности и изменять тактику лечения.

На данный момент во всех исследованиях, касающихся применения адьювантной таргетной терапии, длительность последней составляла 2 года. Не совсем понятно, по каким критериям авторы данных исследований выбрали именно такой промежуток времени. Вполне вероятно, что в зависимости от наличия или отсутствия мутации EGFR и других мутаций в плазме крови в течение адьювантного лечения сроки терапии могут меняться как в большую, так и в меньшую сторону. К сожалению, на данный момент нет крупных исследований, по результатам которых можно было бы судить о возможности уменьшения или увеличения длительности адьювантной таргетной терапии в зависимости от статуса цДНК. Выявление мутаций вторичной резистентности при динамически проводимой жидкостной биопсии во время адьювантной таргетной терапии может предвосхитить выявление рецидива при использовании стандартных методов визуализации, хотя по результатам исследования SELECT это редкое явление

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже на данный момент адъювантная таргетная терапия прошла длинный путь от исследования применения ИТК I поколения в сравнении с историческим контролем до III фазы двойного слепого рандомизированного сравнения ИТК III поколения с плацебо в адъювантном режиме. Сам этот факт, а также результаты множества исследований говорят о несомненной перспективе данного метода лечения.

Бурное развитие молекулярной генетики и все большее внимание к малоинвазивным методам определения мутационного статуса больных с НМРЛ при помощи жидкостной биопсии, а также определение признаков МРБ в дальнейшем позволят еще больше персонализировать адъювантное таргетное лечение для каждого конкретного больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чиссов, В. И. Онкология : клинические рекомендации / Абузарова Г. Р., Алексеев Б. Я., Антипов В. А. и др. Под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 928 с. (Серия "Клинические рекомендации") - ISBN 978-5-9704-1158-2. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosmedlib.ru/book/RML0307V3.html> (дата обращения: 16.02.2022). - Режим доступа : по подписке.
2. Чиссов, В. И. Атлас онкологических операций / Под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 632 с. - ISBN 978-5-9704-0712-7. - Текст : электронный // URL : <https://www.rosoncoweб.ru/> портал
3. <https://www.rosoncoweб.ru/> портал
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019; 232.
5. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 7): vii196–vii198. DOI: 10.1093/annonc/mdq376
Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (4): 351–60. DOI: 10.1056/NEJMoa031644
Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D et al. Adjuvant Cisplatin and Vinorelbine for Completely Resected Non-small Cell Lung Cancer: Subgroup Analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 220–8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181c814e7
Pennell NA, Neal JW, Chaft JE et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37 (2): 97–104. DOI: 10.1200/JCO.18.00131

6. Лактионов К.К., Казаков А.М., Гордиев М.Г. и др. Адъювантная таргетная терапия при немелкоклеточном раке легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 104–107. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200200