

# СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Недробноклетъчният рак (nonsmall-cell lung cancer – NSCLC) представлява хетерогенна група, съставена от различни хистологични видове. Най-чест от тях е спиноцелуларният карцином (30-35%), който обикновено е с централна локализация. Аденокарциномът (30-33%) се среща при жени и непушачи и недиференцираният едроклетъчен карцином (10-15%) са с периферна локализация. При NSCLC преди определяне на лечебната тактика е важно точното стадиране на заболяването.

Съвременните терапевтични възможности включват хирургично лечение, лъчетерапия, химиотерапия, прицелна терапия, имунотерапия и комбинацията от тези подходи, в зависимост най-вече от клиничния стадий, а също така хистологичния вид на тумора, наличието на предиктивни биомаркери, установени при генетични молекулярни изследвания и индивидуалните характеристики на всеки пациент. В ранните стадии на заболяването (IA-IIIa) основен метод на лечение е хирургичният и/или лъчелечение, системна химиотерапия в предоперативен и следоперативен аспект, съгласно препоръките на клиничните ръководства. Локално авансирало заболяване представлява хетерогенна група със значителна разлика в дългосрочната прогноза. Това определя необходимостта от индивидуализиране на подхода при всеки отделен пациент. При метастатично заболяване (IV<sup>mc</sup> стадий) трябва да се вземат под внимание хистологията и молекулярно-генетичните характеристики на тумора, възрастта, общото състояние, съпътстващите заболявания, както и предпочита-



г-р Велко Минчев

Началник отделение  
Медицинска онко-  
логия, УМБАЛ „София-  
мед“, гр. София

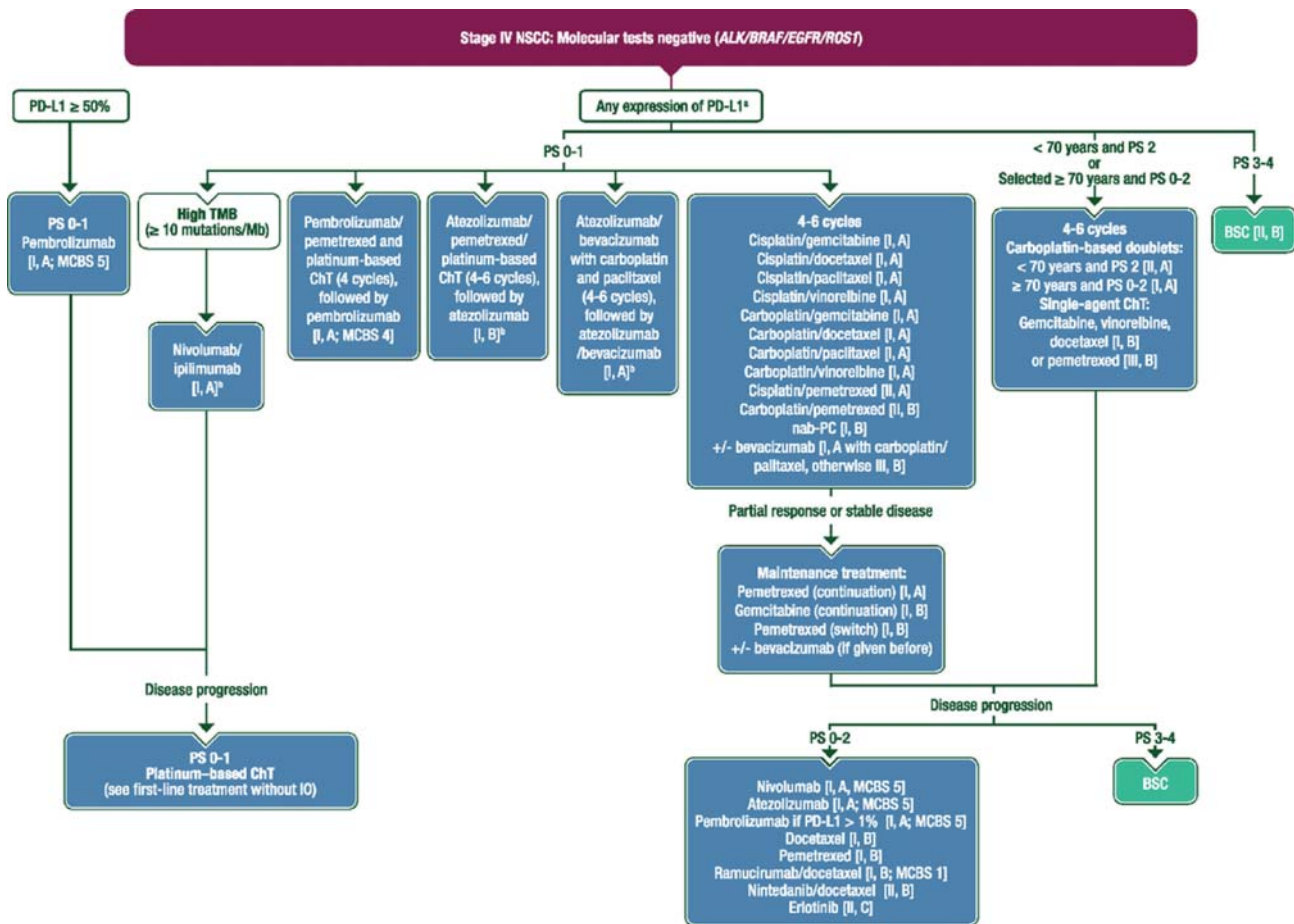
Основните методи, които се използват за морфологично потвърждаване на диагноза и стадиране, са:

- **неинвазивни** (образни): конвенционално рентгеново изследване, компютърна томография, PET/CT, магнитно-резонансна томография, ултразвуково изследване, различни радиоизотопни изследвания на белия гроб и
- **инвазивни**: бронхоскопия с биопсия, трансторакална перкутанна или трансbronхиална, тънкоиглена, аспирационна биопсия, плеврална пункция, торакоскопия, медиастиноскопия.

Стадият на заболяването се определя по TNM класификацията на UICC от 1987 г. От 1 януари 2017 г.

действаща е Осма редакция на класификацията, създадена и публикувана от експертен панел на *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* в колаборация с *Union for International Cancer Control (UICC)*<sup>[1]</sup>.

Stage: Occult carcinoma TX N0 M0  
Stage 0 Tis N0 M0  
Stage IA T1 N0 M0  
Stage IA1 T1mi N0 M0 T1a N0 M0  
Stage IA2 T1b N0 M0  
Stage IA3 T1c N0 M0  
Stage IB T2a N0 M0  
Stage IIA T2b N0 M0  
Stage IIB T1a c, T2a, b N1 M0 T3 N0 M0  
Stage IIIA T1a c, T2a, b N2 M0 T3 N1, M0 T4 N0, N1 M0  
Stage IIIB T1a c, T2a, b N3 M0 T3, T4 N2 M0  
Stage IIIC T3, T4 N3 M0  
Stage IV Any T Any N M1  
Stage IVA Any T Any N M1a, M1b  
Stage IVB Any T Any N M1c



фигура 1

нията на пациента. Получаването на адекватен тъканен материал за поставяне на хистологична диагноза и провеждане на молекулярно генетично изследване е важно, с цел да се даде възможност на индивидуални (персонализирани) решения за лечение.

Системното лечение е средство на избор при всички пациенти с този стадий на заболяването. Специфични молекулярни мутации, които стимулират туморния растеж и представляват терапевтични цели са най-добре проучени при аденокарцинома, но има увеличаващ се интерес към плоскоклетъчния рак на белия дроб за установяване на нови потенциални цели за лечение. През последните години сме свидетели на революция в лечението на NSCLC IIIВ – IV<sup>му</sup> стадий. Именно затова представената информация е насочена към лечението на метастатичния

NSCLC. Пациентите с метастазирал NSCLC по принцип не подлежат на оперативно лечение и лъчетерапия, освен в палиативен аспект. Основният метод в този стадий е системното лечение. Лекарствената терапия и персонализираното лечение целят да намалят туморния обем, да редуцират симптомите на заболяването, да подобрят качеството на живот и да удължат живота на пациента.

Първият медикамент или комбинация от медикаменти, с които се започва лечението, се нарича „Първа линия“. При неуспех тя може да бъде последвана от „Втора линия“, „Трета линия“ и т.н.

Според препоръките на всички ръководства преди започване на терапията, туморна тъкан от пациента трябва да бъде изследвана за генни мутации.

При недребноклетъчния рак на белия дроб най-често се установяват мутации в:

- KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog).
- EGFR (epidermal growth factor receptor) гена.
- BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B), онкогени от PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) сигналния път, а наскоро и в proto-oncogene MEK и HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) гена и структурни пренареждания.
- ALK (anaplastic lymphoma kinase) ген.
- ROS1 (proto-oncogene) и RET (proto-oncogene) гени.
- PD-L1 експресия.

Най-често изследваните мутации са EGFR, ALK или ROS1, както и експресията на PD-L1.

Това са мутациите, които водят до реално лечение в момента. Спрямо тези мутации имаме медикаменти, които се реимбурсират от НЗОК.

Препоръките на ESMO 2018 г. за лечение на стадий IV на NSCLC са показани на *Фиг. 1*.

## Първа линия на лечение

Тя зависи от генетичните мутации, установени в туморните клетки.

- За пациентите, при които не са открити мутации в EGFR и пренареждане в ALK или ROS1, съществуват следните опции:
  - Pembrolizumab за пациентите, при които е установена повишена експресия на PD-L1 протеина с  $\geq 50\%$ .
  - Системна химиотерапия при тумори, които имат пониска експресия на PD-L1 протеина. Прилагат се т.нар. платинови гублети, като при непlosкоклетъчна хистология може да се приложи и Bevacizumab заедно с Paclitaxel + Carboplatina или Cisplatin (Carboplatina) + Gemcitabin.
- За пациентите, при които са открити EGFR мутации, съществуват следните опции за лечение с TKI (тирозинкиназни инхибитори):
  - Erlotinib – първа генерация TKI.
  - Gefitinib – първа генерация TKI.
  - Afatinib – втора генерация TKI.
- За пациенти, при които са открити пренареждания в ALK гена, съществуват следните опции за лечение с TKI: Crizotinib, Alectinib, Brigatinib, Ceritinib.
- За пациентите, при които са открити пренареждания в ROS1 гена, лечението започва с таргетна терапия с Crizotinib.

## Втора линия на лечение

Тя зависи от генните мутации, открити в тумора, и лечението, което пациентът е получил като първа линия.

- За пациентите, при които не се откриват генетични мутации в EGFR, ALK или ROS1 гените, съществуват следните опции:
  - Nivolumab, Pembrolizumab или Atezolizumab, ако е установена повишена експресия на PD-L1 протеина от 1 до 49%, получили химиотерапия като първа линия на лечение и не са лекувани с имунотерапия.
  - Nivolumab, Atezolizumab или химиотерапия, ако не е установена повишена експресия на PD-L1 протеина.
  - Химиотерапия за пациентите, които вече са получили имунотерапия.
  - Docetaxel за пациентите със значителни странични явления от имунотерапията.
  - Pemetrexed за пациентите с непlosкоклетъчна хистология на тумора, които не са лекувани с него до момента.
- Пациентите, при които е установена мутация в EGFR гена и са прогресирали след първа линия TKI, задължително трябва да се изследват за T790M мутация в EGFR гена, която е причина за резистентност в около 60% от случаите. За тези пациенти опциите са следните:
  - Osimertinib – III<sup>та</sup> генерация TKI.
  - Химиотерапия: Docetaxel, Pemetrexed, Vinorelbina, Gemcitabin и др.
  - Продължаване на първата линия TKI и прилагане на лъчетерапия и/или оперативно лечение при олигометастатично заболяване.
- При пациентите, чиито тумор има

установена мутация в ROS1 гена, лечението зависи от това какво е приложено като първа линия:

- Crizotinib, ако не е прилаган преди.
- Химиотерапия, ако пациентът е лекуван с Crizotinib като първа линия, като към нея може да се прибави и Bevacizumab при непlosкоклетъчна хистология.
- При пациенти, чиито тумор има установена мутация в BRAF гена, лечението зависи от това каква терапия е приложена като първа линия.
  - Atezolizumab, Nivolumab или Pembrolizumab при пациентите, които не са получавали някои от тези медикаменти като първа линия имунотерапия.
  - Dabrafenib или комбинация от Dabrafenib и Trametinib при пациентите, които вече са лекувани с имунотерапия.

## Трета линия на лечение

Прилага се химиотерапия. Обикновено е монотерапия и изборът на медикамент зависи от това дали е прилаган при предходни линии, какъв е бил ефектът от лечението, колко е продължил свободният от заболяване период, какво е общото състояние на пациента (ECOG PS 1-2). Най-често прилаганите медикаменти са: Docetaxel, Vinorelbina, Gemcitabin, Etoposid, Carboplatina.

Ако пациентът е в лошо общо състояние (ECOG PS 3-4), подглежи на най-добри поддържащи грижи. ■

### книгопис:

1. New 2018 ESMO Clinical Practice Guidelines for St. IV. NSCLC.