

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЛЕГКОГО

**Гараев Ринат Расимович**

Уральский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
rinatgaraev@e1.ru

### CURRENT APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LUNG CANCER

**R. Garaev**

*Summary:* The article discusses current treatments for lung cancer, including immunotherapy and targeted therapies, as well as different approaches to diagnosis. The authors discuss the advantages and disadvantages of each approach and propose an integrative approach to the treatment of this disease. Particular attention is paid to the effectiveness of each treatment and their applicability in specific cases. An integrative approach to the treatment of lung cancer achieves the best results and increases the chances of survival for patients. The authors conclude by discussing the prospects for further research in the diagnosis and treatment of lung cancer.

*Keywords:* oncology, lung cancer, immunotherapy, targeted therapy, lung cancer diagnosis, integrative approach.

*Аннотация.* В статье рассматриваются современные методы лечения рака лёгкого, включая иммунотерапию и таргетную терапию, а также различные подходы к диагностике. Авторы обсуждают преимущества и недостатки каждого подхода и предлагают интегративный подход к лечению этого заболевания. Особое внимание уделяется эффективности каждого метода лечения и их применимости в конкретных случаях. Интегративный подход к лечению рака лёгкого позволяет достичь наилучших результатов и повысить шансы на выживание пациентов. В заключении авторы обсуждают перспективы дальнейших исследований в области диагностики и лечения рака лёгкого.

*Ключевые слова:* онкология, рак легкого, иммунотерапия, таргетная терапия, диагностика рака легкого, интегративный подход.

**Р**ак лёгкого является одним из наиболее распространенных видов онкологических заболеваний, которые по-прежнему остаются одной из главных причин смертности по всему миру. Рак лёгкого развивается в результате неправильного функционирования клеток лёгких, которые начинают не контролируемое деление и формирование опухолей. Он может проявляться различными симптомами, такими как кашель, затрудненное дыхание, боль в грудной клетке и кровохарканье. Однако, часто рак лёгкого может быть длительное время бессимптомным, что затрудняет его диагностику на ранних стадиях.

Для диагностики рака лёгкого используются различные методы — рентгенография, компьютерная томография, бронхоскопия, биопсия. При подтверждении диагноза, выбор метода лечения будет зависеть от типа и стадии опухоли, а также от общего состояния пациента.

Современные методы лечения рака лёгкого включают в себя хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, таргетную терапию и иммунотерапию. Хирургическое удаление опухоли является наиболее эффективным методом лечения рака лёгкого на ранних стадиях заболевания. Химиотерапия и лучевая терапия используются как дополнительные методы лечения для уменьшения размера опухоли и уничтожения оставшихся раковых клеток. Иммунотерапия является новым методом лечения рака лёгкого, который основан на использовании иммунной системы организма для борьбы с раковыми клетками. Таргетная же терапия может быть

использована в тех случаях, когда в опухолевых клетках имеются определенные целевые структуры для воздействия таргетных препаратов.

Интегративный подход к лечению, который объединяет различные методы терапии, позволяет достичь наилучших результатов и повысить шансы на выживание пациентов.

### Современные подходы к диагностике

Основной проблемой, которую рак легкого создает для системы здравоохранения, является его плохой прогноз из-за поздней стадии обнаружения, поскольку большинство пациентов (более 75 %) при постановке диагноза уже имеют III или IV стадию онкологии. Более того, прогноз пациентов с раком легкого значительным образом зависит от стадии заболевания. Например, в то время как у пациентов с клинической стадией IA 5-летняя выживаемость составляет около 60 %, при клинической стадии заболевания II–IV 5-летняя выживаемость колеблется от 40 % до менее 5 % (Schabath, Cote, 2019).

Одна из возможных причин, по которой рак легких находится на лидирующих позициях по смертности от онкологических заболеваний, заключается в том, что он часто не диагностируется до тех пор, пока не перейдет в запущенную стадию, так как рак легких на ранних стадиях практически никак себя не проявляет. Поэтому, ранняя диагностика рака легких имеет решающее значение, особенно при обследовании групп населения

высокого риска (курящие, работники токсичных производств, нефтяных месторождений и т.д.).

Для диагностики рака легкого используются различные методы, такие как рентгенография, компьютерная томография, бронхоскопия и биопсия. Рентгенография является наиболее доступным методом диагностики, но не всегда позволяет выявить рак на ранних стадиях. Компьютерная томография позволяет получить более точную картину заболевания. Бронхоскопия и биопсия являются более инвазивными методами диагностики, но позволяют получить более точную информацию о характере опухоли.

Современная диагностика рака легких включает различные виды визуализации, дополненные патологоанатомической оценкой биопсий, однако, эти методы все еще не могут с достаточной степенью эффективности выявлять ранние стадии развития рака легких.

#### *Скрининг групп высокого риска*

Скрининг групп высокого риска, наиболее подверженных заболеванию, позволяет выявить рак на ранней стадии, когда онкология еще поддается лечению. Как упоминалось ранее, к группам высокого риска относятся лица с большим стажем курения (более 30 пачек в год), текущие курильщики или те, кто бросил курить менее 15 лет назад; возраст от 55 до 80 лет также является фактором риска (Usman et al, 2016).

#### *Рентгенографический скрининг и диагностика*

Ежегодный рентгенографический скрининг грудной клетки с использованием низкодозной спиральной компьютерной томографии (LDCT) показали снижение смертности от рака легких (Sobue et al, 2002). Компьютерная томография более эффективна для выявления периферических поражений легких, а современная технология спиральной компьютерной томографии позволяет выявить узелки размером от 1 до 5 мм. Однако, препятствия для внедрения данного скрининга включают стоимость, доступность и повышенный риск развития рака в результате воздействия низких доз радиации. Спиральная КТ показала более высокую диагностическую способность для выявления периферически расположенных небольших опухолей, однако чувствительность для более центрально расположенных опухолей (в основном плоскоклеточной карциномы) оказались значительно ниже (Toyoda et al, 2008). Улучшение скрининга рака легкого с использованием менее дорогих и неинвазивных методов является приоритетной задачей.

#### *Исследование мокроты*

Цитологическое исследование мокроты может помочь выявить более крупные опухоли из бронхов, но ча-

сто не позволяет обнаружить мелкие аденокарциномы, происходящие из разветвлений дыхательных путей (Risse et al, 1987). Цитология мокроты имеет низкую чувствительность при раннем раке легкого и не рекомендуется в качестве рутинного обследования пациентов с подозрением на рак легкого (MacDougall, Weinerman, 1992). Иммуноокрашивание может обеспечить более благоприятный результат по сравнению с цитологией мокроты. Исследования показали, что положительное окрашивание антителами может предсказать развитие рака легких примерно за два года до клинического проявления заболевания на основании рентгенографии грудной клетки и цитологии. Одно антитело (703D4) показало более высокую чувствительность и позже было идентифицировано как распознающее белок гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин (hnRNP) A2/B1 (Tockman et al, 1988). Экспрессия hnRNP A2/B1 в клетках эпителия мокроты была в 2–3 раза более чувствительна для раннего выявления рака легкого, чем стандартные методы рентгенографии грудной клетки и цитологии мокроты.

#### *Бронхоскопия и биопсия тканей*

Бронхоскопия в белом свете обычно используется для диагностики рака легких, но имеет ограничения в выявлении предраковых поражений. Были разработаны системы флуоресцентной бронхоскопии и фотодинамической диагностики. Лазерная фотодинамическая диагностическая система LIFE-lung Fluorescence Endoscopy была разработана с использованием флуоресценции опухолеспецифических препаратов при длине волны 630 нм. Исследования показали более высокую диагностическую чувствительность бронхоскопии LIFE при выявлении предраковых и ранних злокачественных образований, но с меньшей специфичностью. Интересно, что использование бронхоскопии LIFE выявило новую морфологическую единицу, называемую ангиогенной плоскоклеточной дисплазией (ASD), которая имеет значение для долгосрочного наблюдения и будущих исследований в качестве биомаркера ранних поражений (Kurie et al, 1998; Kennedy et al, 2000).

Золотым стандартом подтверждения диагноза является биопсия. Образцы биопсии тканей легкого должны иметь достаточное количество тканевого материала для определения подтипа рака легкого с помощью гистопатологических процедур. Первичная биопсия имеет решающее значение для подтверждения диагноза, позволяя избежать повторной биопсии с повышенным риском осложнений и задержкой начала терапии.

### **Современные подходы к лечению**

#### *Иммунотерапия*

В последние годы иммунотерапия стала одним из наиболее перспективных методов лечения рака лег-

кого. Она основана на использовании механизмов иммунной системы для уничтожения раковых клеток.

Одним из основных механизмов иммунотерапии является блокирование сигнального пути PD-1/PD-L1. Этот путь является механизмом, который используют раковые клетки для избегания обнаружения иммунной системой организма. Блокирование этого пути позволяет иммунной системе организма обнаруживать и уничтожать раковые клетки.

Другим методом иммунотерапии является использование терапии CAR-T. Этот метод основан на использовании генной инженерии для создания иммунных клеток, которые способны распознавать и уничтожать раковые клетки. Терапия CAR-T клетками является одним из наиболее перспективных методов лечения рака легкого, но требует дополнительных исследований для определения ее эффективности и безопасности.

Одно из исследований, проведенное Santarpia с соавт., показало, что блокирование сигнального пути PD-1/PD-L1 является эффективным методом лечения рака легкого. Другое исследование, проведенное Zeltsman с соавт., показало, что терапия CAR-T является эффективным методом лечения рака легкого, в частности, злокачественной плевральной мезотелиомы. В работе были обобщены целевые антигены для CAR T-клеточной терапии, которые исследуются в доклинических исследованиях и клинических испытаниях.

С открытием иммунотерапии терапевтическая парадигма для пациентов с прогрессирующим раком легких коренным образом изменила лечение. Для пациентов с раком легких на поздней стадии доступно несколько возможных вариантов терапии, от одноагентной иммунотерапии до квадротерапии, которая сочетает иммунотерапию с химиотерапией и препаратами против сосудистого эндотелиального фактора роста. Для лечения пациентов с раком легких на последних стадиях одобрены иммунотерапевтические препараты отдельно или в комбинации с другими иммунотерапевтическими средствами и химиотерапией.

Однако, необходимо отметить, что иммунотерапия может иметь определенные побочные эффекты, такие как иммунная реакция на здоровые ткани организма. Также существует такая проблема, как формирование резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунитета (Lahiri et al, 2023). Поэтому, при использовании иммунотерапии в лечении рака легкого необходимо тщательно контролировать побочные эффекты и выбирать оптимальный метод лечения.

### *Таргетная, или целевая терапия*

Молекулярно-направленная, или таргетная терапия — это современный метод лечения рака, который

воздействует на определенные молекулы, блокируя рост, прогрессирование и метастазирование опухоли. Многие молекулярные таргетные терапии, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), продемонстрировали замечательный клинический успех в лечении множества видов рака, включая рак молочной железы, лейкемию, колоректальный рак, рак легких и рак яичников.

Комплексное геномное профилирование рака легкого выявило его генетическую гетерогенность и сложность, а также определило многочисленные онкогенные изменения драйверов, являющиеся мишенью. Эти исследования по молекулярному профилированию позволили использовать потенциал молекулярно-направленной терапии. Отбор пациентов для целевой терапии становится биомаркерно-ориентированным, когда сначала определяются онкогенные драйверы в опухолях пациентов, а затем пациентам с чувствительными к лекарствам генетическими абберациями подбирается соответствующая целевая терапия. Успех такого дизайна клинических испытаний и практики был впервые продемонстрирован в испытаниях ингибитора EGFR при раке легких и с тех пор был включен в последующие испытания таргетной терапии, включая ALK-, ROS1- и BRAF V600E-таргетную терапию (Mayekar, Bivona, 2017).

До появления таргетной терапии системная цитотоксическая химиотерапия использовалась для лечения всех видов рака. Однако этот универсальный подход сработал только в отношении некоторых видов рака. Поэтому продолжался поиск лучших подходов к лечению многих видов рака, чтобы избежать высокой токсичности, вызываемой стандартной химиотерапией, и вызвать стойкий ответ. В то время как стандартная цитотоксическая химиотерапия остается современным методом лечения мелкоклеточного рака легких, который составляет около 15 % рака легких, она оказалась неэффективной при лечении немелкоклеточного рака легких (NSCLC), который составляет 85 % рака легких. Это наблюдение стимулировало исследования по разработке методов лечения рака легких на основе гистологического и молекулярного профилирования.

Потенциал таргетной терапии в лечении рака легких был раскрыт после того, как была отмечена эффективность терапии гефитинибом у больных раком легких с сенсibiliзирующими мутациями ингибитора EGFR. Ранние клинические испытания ингибиторов EGFR подчеркнули важность идентификации онкогенных драйверов. Такой дизайн клинических испытаний по проверке эффективности целевой терапии на отдельных группах пациентов с чувствительными к ингибиторам генетическими изменениями был принят в последующих испытаниях ингибиторов EGFR. Успех этого дизайна побудил включить его в последующие испытания целевой тера-

пии при раке легкого с другими действующими онкогенными факторами.

Одним из основных молекулярных маркеров в лечении рака легкого является мутация EGFR (эпидермальный фактор роста). Блокирование EGFR позволяет остановить рост и развитие раковых клеток. Другим молекулярным маркером является мутация ALK (анапластический лимфомкиназный рецептор). Блокирование ALK также может привести к остановке роста и развития раковых клеток (Du et al, 2018).

### Заключение

Современные подходы к диагностике и лечению рака лёгкого включают в себя использование иммунотерапии и таргетной терапии в зависимости от каждого конкретного клинического случая. Эти методы, хотя еще сравнительно новые, уже доказали свою эффективность в повышении выживаемости и улучшении качества жизни пациентов. Для лучшей эффективности данные методы могут быть использованы в комбинации с более традиционными подходами к терапии рака, такими, как химиотерапия и лучевая терапия.

Иммунотерапия, которая направлена на активацию иммунной системы организма для борьбы с раковыми клетками, является одной из ключевых технологий в лечении рака лёгкого. Эта терапия может быть использована как в комбинации с другими методами, так и в качестве единственного метода лечения. Таргетная терапия,

направленная на ингибирование конкретных молекулярных мишеней, позволяет лечить рак более точно и эффективно, и при этом существенно снижает побочные эффекты, которые обычно связаны с химиотерапией или лучевой терапией.

Однако, несмотря на значительные успехи в использовании иммунотерапии и таргетной терапии для лечения рака лёгкого, все еще остается ряд задач. Например, многие пациенты не реагируют на иммунотерапию, и не все пациенты могут получить таргетную терапию из-за отсутствия соответствующих биомаркеров. Поэтому, дальнейшие исследования по улучшению эффективности иммунотерапии и таргетной терапии, а также по разработке новых методов диагностики и лечения рака лёгкого, остаются крайне важными.

Необходима работа по пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе рака лёгкого, и по идентификации новых биомаркеров, которые могут использоваться для диагностики и прогнозирования развития рака. Кроме того, разработка новых методов лечения, таких как комбинированная иммунотерапия и терапия CAR-T, также должны совершенствоваться.

В целом, современные подходы к диагностике и лечению рака лёгкого представляют собой значительный прогресс в борьбе с заболеванием. При этом, необходимость дальнейших исследований в области диагностики и лечения рака лёгкого остается крайне актуальной.

### ЛИТЕРАТУРА

- Du, X., Shao, Y., Qin, H.F., Tai, Y.H., & Gao, H.J. (2018). ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thoracic cancer*, 9(4), 423–430.
- Kennedy, T.C.; Hirsch, F.R.; Miller, Y.E.; Prindiville, S.; Murphy, J.R.; Dempsey, E.; Proudfoot, S.; Bunn, P.A.; Franklin, W.A. A Randomized Study of Fluorescence Bronchoscopy versus White-Light Bronchoscopy for Early Detection of Lung Cancer in High Risk Patients. *Lung Cancer* 2000, 1 (Suppl. S1), 244–245.
- Kurie, J.M.; Lee, J.S.; Morice, R.C.; Walsh, G.L.; Khuri, F.R.; Broxson, A.; Ro, J.Y.; Franklin, W.A.; Yu, R.; Hong, W.K. Autofluorescence Bronchoscopy in the Detection of Squamous Metaplasia and Dysplasia in Current and Former Smokers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, 90, 991–995.
- Lahiri, A., Maji, A., Potdar, P.D. et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer* 22, 40 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>
- MacDougall, B.; Weirman, B. The Value of Sputum Cytology. *J. Gen. Intern. Med.* 1992, 7, 11–13.
- Mayekar, M.K., & Bivona, T.G. (2017). Current Landscape of Targeted Therapy in Lung Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(5), 757–764. doi:10.1002/cpt.810
- Risse, E.K.; Vooijs, G.P.; van't Hof, M.A. Relationship between the Cellular Composition of Sputum and the Cytologic Diagnosis of Lung Cancer. *Acta Cytol.* 1987, 31, 170–176.
- Santarpia, M., Aguilar, A., Chaib, I., Cardona, A.F., Fancelli, S., Lagua, F., ... & Rosell, R. (2020). Non-small-cell lung cancer signaling pathways, metabolism, and PD-1/PD-L1 antibodies. *Cancers*, 12(6), 1475.
- Schabath, M.B., & Cote, M.L. (2019). Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 28(10), 1563–1579.
- Sobue, T.; Moriyama, N.; Kaneko, M.; Kusumoto, M.; Kobayashi, T.; Tsuchiya, R.; Kakinuma, R.; Ohmatsu, H.; Nagai, K.; Nishiyama, H.; et al. Screening for Lung Cancer with Low-Dose Helical Computed Tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *JCO* 2002, 20, 911–920.
- Tockman, M.S.; Gupta, P.K.; Myers, J.D.; Frost, J.K.; Baylin, S.B.; Gold, E.B.; Chase, A.M.; Wilkinson, P.H.; Mulshine, J.L. Sensitive and Specific Monoclonal Antibody Recognition of Human Lung Cancer Antigen on Preserved Sputum Cells: A New Approach to Early Lung Cancer Detection. *J. Clin. Oncol.* 1988, 6, 1685–1693.
- Toyoda, Y.; Nakayama, T.; Kusunoki, Y.; Iso, H.; Suzuki, T. Sensitivity and Specificity of Lung Cancer Screening Using Chest Low-Dose Computed Tomography. *Br. J. Cancer* 2008, 98, 1602–1607.
- Usman Ali, M.; Miller, J.; Peirson, L.; Fitzpatrick-Lewis, D.; Kenny, M.; Sherifali, D.; Raina, P. Screening for Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev. Med.* 2016, 89, 301–314.
- Zeltsman, M., Dozier, J., McGee, E., Ngai, D., & Adusumilli, P.S. (2017). CART-cell therapy for lung cancer and malignant pleural mesothelioma. *Translational research*, 187, 1–10.

© Гараев Ринат Расимович (rinatgaraev@e1.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»