

Рак легкого (НМРЛ)  
Что мы знаем о происходящем  
до того, как пациент попадает к  
клиницисту и патологу?

**Жуков Н.В.**

Эта информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей и отражает мнение докладчиков, которое не обязательно отражает точку зрения Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, и других подразделений компании.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут варьировать.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу. Настоящим лектор подтверждает, что он получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD. Данная презентация поддерживается компанией MSD.

### Раскрытие информации о потенциальном конфликте интересов

Жуков Николай Владимирович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии, ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, Москва

Доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний

**Научные гранты/клинические исследования:** Р-ФАРМ, Д-ФАРМ, Российское общество клинической онкологии, Российский научный фонд, Фонд Сколково, Такеда

**Лектор:** АстраЗенека, Глаксо Смит Кляйн, Новартис, Хоффман Ля РОШ, Мерк Сероно, Тева, Толмар, Эйсай, Пьер-Фабр, Мерк Шарп Доум, Биокад, Нутриция, Верофарм, Такеда, Пфайзер, Бристол-Майерс Сквибб, Российское общество клинической онкологии

**Член научного (консультативного) совета:** Российское общество клинической онкологии

**Консультант:** Новартис, Глаксо Смит Кляйн, Р-ФАРМ, ПОНКЦ

**Сотрудник (в том числе – частичная занятость):**

Жуков Н.В., для научных мероприятий

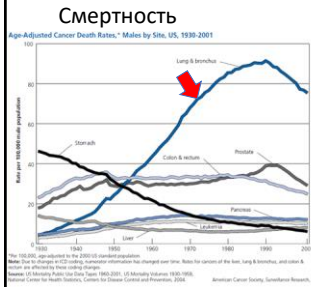
Что мы знаем?

Да мы про рак легкого знаем  
все (или почти все)!

# Скучная и печальная болезнь (почти во всем)



- Частая опухоль
- Первая по смертности
- Связана с курением
- Большие экономические потери
- Если не удалось удалить, прогноз однозначно печален (хотя он часто печален и при ранних стадиях)
- Появилось много-много очень дорогих опций и тестов для лечения распространенных стадий



**5-летняя выживаемость динамика (все стадии)**

Site	1974-76	1983-85	1995-2000
All cancers	51	54	66†
Brain	22	26	32†
Breast (female)	75	79	89†
Colon	51	58	64†
Esophagus	5	9	16†
Hodgkin lymphoma	72	79	86†
Kidney	52	56	64†
Larynx	66	69	67
Leukemia	35	42	48†
Liver	4	6	8†
Lung & bronchus	13	14	15†
Melanoma of the skin	81	85	91†

**5-летняя выживаемость по стадиям**

Site	All Stages %	Local %	Regional %	Distant %
Breast (female)	87.7	97.5	80.4	25.5
Colon & rectum	63.4	89.9	67.3	9.6
Esophagus	14.3	29.3	13.3	3.1
Kidney	63.9	91.1	59.1	9.3
Larynx	65.1	83.7	48.7	18.7
Liver	8.3	18.4	6.2	2.9
Lung & bronchus	15.2	49.4	16.1	2.1
Melanoma	90.5	97.6	60.3	16.2

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2005

## В настоящее время рак легкого – самая «таргетизированная» болезнь в солидной онкологии

Для выбора тактики лечения необходимо тестирование как минимум 5 молекулярных мишеней и оценка гистологического подтипа опухоли

**NCCN Guidelines Version 2.2018 Non-Small Cell Lung Cancer**

**CLINICAL PRESENTATION**

- Establish histologic subtype<sup>a</sup> with adequate tissue for molecular testing (consider rebiopsy<sup>b</sup> if appropriate)
- Smoking cessation counseling
- Integrate palliative care<sup>c</sup> (see NCCN Guidelines for Palliative Care)

**HISTOLOGIC SUBTYPE<sup>a</sup>**

- Adenocarcinoma
- Large cell
- NSCLC not otherwise specified (NOS)
- Squamous cell carcinoma

**TESTING<sup>b</sup>**

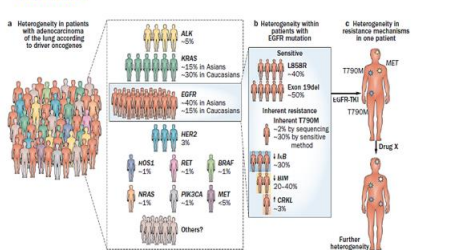
- Molecular testing
  - EGFR mutation testing (category 1)
  - ALK testing (category 1)
  - ROS1 testing
  - BRAF testing
  - Testing should be conducted as part of broad molecular profiling<sup>d</sup>
  - PD-L1 testing<sup>e</sup>

**TESTING RESULTS<sup>b</sup>**

- Sensitizing EGFR mutation positive (see NSCL-3)
- ALK positive (see NSCL-23)
- ROS1 positive (see NSCL-24)
- BRAF V600E positive (see NSCL-25)
- PD-L1 positive<sup>f</sup> and EGFR, ALK, ROS1, BRAF negative or unknown (see NSCL-26)
- EGFR, ALK, ROS1, BRAF negative or unknown, PD-L1 +50% (see NSCL-27)
- Sensitizing EGFR mutation positive (see NSCL-3)
- ALK positive (see NSCL-23)
- ROS1 positive (see NSCL-24)
- BRAF V600E positive (see NSCL-25)
- PD-L1 positive<sup>f</sup> and EGFR, ALK, ROS1, BRAF negative or unknown (see NSCL-26)
- EGFR, ALK, ROS1, BRAF negative or unknown, PD-L1 +50% (see NSCL-28)

1. EGFR
2. ALK
3. ROS-1
4. BRAF
5. PD-L1
6. Аденокарцинома VS плоскоклеточный

### Гетерогенность немелкоклеточного рака легкого



Mitsudomi, T. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 10, 235-244 (2013)

# Доступный арсенал препаратов для лечения НМРЛ

2007

National Comprehensive Cancer Network

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™**

## Non-Small Cell Lung Cancer

V.1.2007

[Continue](#)

---

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — v.1.2007 **Non-Small Cell Lung Cancer** NCCN, Nat'l. Comm. Cancer Therapy, NCI, NCI/NIH

**SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 OF 2)**

• Docetaxel <sup>1,2</sup>	• Etoposide <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Irinotecan <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Paclitaxel <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Pemetrexed <sup>1,2,3,4,5</sup>
• Carboplatin <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Cisplatin <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Erlotinib <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Gefitinib <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Crizotinib <sup>1,2,3,4,5</sup>
• Docetaxel <sup>1,2,3,4</sup>	• Irinotecan <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Gefitinib <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Crizotinib <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Alectinib <sup>1,2,3,4,5</sup>
• Docetaxel <sup>1,2,3,4</sup>	• Irinotecan <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Erlotinib <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Crizotinib <sup>1,2,3,4,5</sup>	• Alectinib <sup>1,2,3,4,5</sup>

**Или сразу симптоматическое лечение**

2018

National Comprehensive Cancer Network

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™)**

## Non-Small Cell Lung Cancer

Version 6.2018 — August 17, 2018

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® available at [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)

[Continue](#)

---

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Version 6.2018 **Non-Small Cell Lung Cancer** NCCN, Nat'l. Comm. Cancer Therapy, NCI, NCI/NIH

**TARGETED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE**

Subsequent Therapy	
<b>Genotype-Driven Therapy</b>	<b>PD-L1 Expression</b>
<p>• Erlotinib<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Crizotinib<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Afatinib<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Gefitinib<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Dacomitinib<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Osimertinib<sup>1,2,3,4,5</sup></p>	<p>• Nivolumab<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Pembrolizumab<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Ipilimumab<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Atezolizumab<sup>1,2,3,4,5</sup></p> <p>• Durvalumab<sup>1,2,3,4,5</sup></p>

**И это только таргетные препараты и иммунотерапия**

За очень короткое время у нас появилось столько возможностей, что на осмысление всего остального уже не остается сил

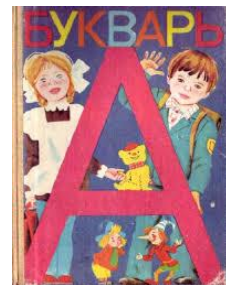


ОКОТ ПЛАВНО ПЕРЕШЕЛ В НЕРЕСТ

Создай свою котоматрицу на [kotomatix.ru](http://kotomatix.ru)

А некоторые  
«прописные» истины  
было бы неплохо  
переосмыслить!

Для разминки - факторы  
риска (канцерогенез) и  
скорая победа над раком  
легкого



# Кто-то еще сомневался?

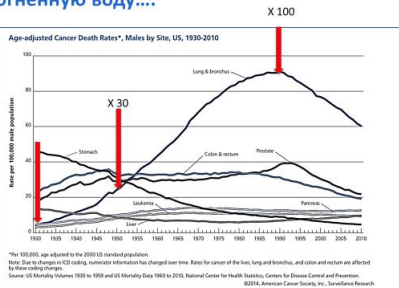


## Значение курения абсолютно понятно и доказано

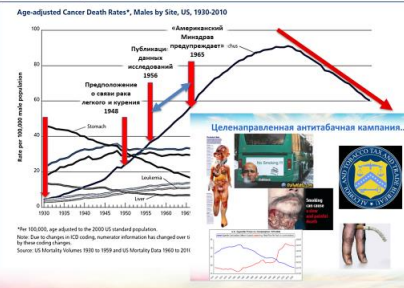
Больше курили – больше болели и умирали

Стали меньше курить – стали меньше болеть и умирать

**Краснокожие хорошо отомстили европейцам за огненную воду...**



**Долгий процесс понимания, «раскачки» и борьбы с табачными гигантами привел к снижению потребления табака, а затем – к снижению смертности от рака легкого**





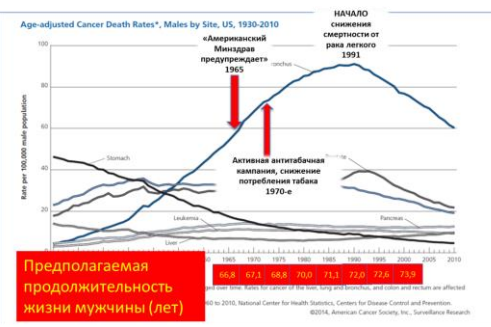
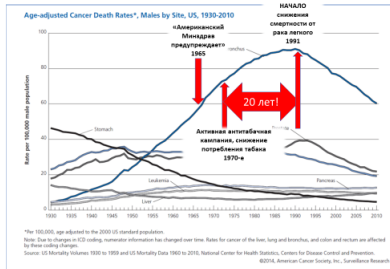
No Smoking

Мы снизим смертность от рака легкого уже завтра!

Чего онкологам ждать от программы борьбы с курением в ближайшей перспективе?

- Если антитабачная кампания окажется успешной
  - Продолжительность жизни вырастет за счет снижения смертности от более быстро устранимых причин
  - Больше людей начнет доживать до рака легкого

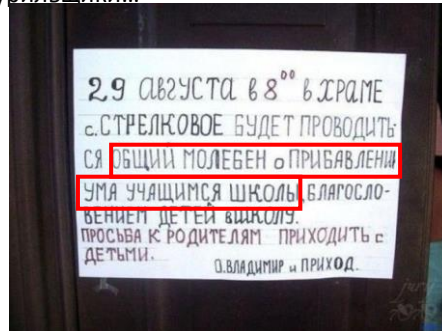
От начала снижения потребления табака до снижения смертности в США прошло 20 лет



В 2014 Федеральная программа  
«Онкология» была прекращена в связи с  
«недостаточной эффективностью»

- За пять лет действия программы смертность от рака сократилась лишь на 1%. В то же время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в рамках действия аналогичной Федеральной программы сократилась на 20% (<http://www.kommersant.ru/doc/2609924?isSearch=True>).
- Хорошо, что смертность снизилась на 1%, а не выросла на 20%, т.к. люди, не погибшие от инфарктов и инсультов, все равно от чего-то должны умереть. И большинство из них - курильщики...

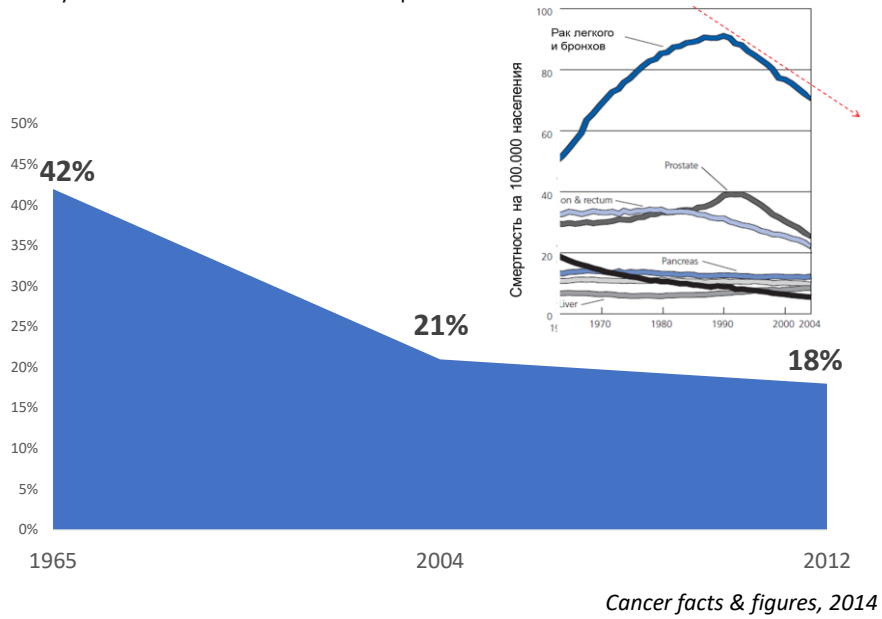
Остается только молиться...



Заболеваемость и  
смертность (и их связь с  
курением, возрастом и т.д.)...



С данными из США все просто – меньше курильщиков, спустя 20 лет – меньше смертей



## Сколько курит сейчас в России?

31.05.2016, ВЦИОМ – курит 31%



16.07.2015, ВЦИОМ – курит 34%

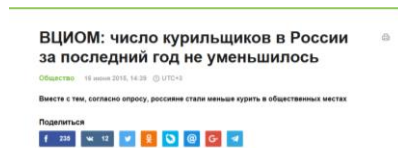


ФОТО: МРК\_МРК / Алан Кадиев

Количество взрослых курильщиков в России сократилось до 29% (на 1,9%) по итогам 2017 года, сообщают «Известия» со ссылкой на доклад Минздрава.

Значительно сократился процент курящих мужчин, среди женщин статистика практически не изменилась. Так, среди представителей сильной половины человечества в 2017 году курили 45% (год назад – 50,9%), среди женщин – 15% (ранее – 14,3%).

Но факт остается фактом, курящих в РФ было и остается больше, а снижение числа курильщиков началось лишь недавно



29% > 18%

А курение – основная причина развития рака легкого

Казалось бы, все очевидно

**ДОЛЯ КУРЯЩИХ БОЛЬШЕ -> ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ВЫШЕ**



# Почти детективная история без однозначного ответа...

## Очевидное, но невероятное...

• США население 313 млн.	
• Заболеваемость стандартизованная (2011 г.)	53,0
• Смертность стандартизованная (2011 г.)	47,4
• Заболевших (2014 г.)	224.210
• Умерших (2014 г.)	159.260
• РФ население 142 млн. (2012 г.)	
• Заболеваемость стандартизованная	23,55
• Смертность стандартизованная	20,81
• Заболевших	55.475
• Умерших	41.066
• Москва население 12 млн. (2012 г.)	
• Заболеваемость стандартизованная	12,4
• Смертность стандартизованная	13,7
• Заболевших	2.673
• Умерших	3.063



США: SEER, CDC, Cancer facts and figures

РФ, Москва: Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. «Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г.»

В 2017 эпидемиологи мне, таки, объяснили про всю страну...



**ГРАНАТЫ У НАС НЕ ТОЙ СИСТЕМЫ!**

Игры пола, возраста и стажа курения и метода стандартизации показателей

**ХОТЯ И НЕ УБЕДИЛИ ДО КОНЦА...**

**Население (~2,2:1)**

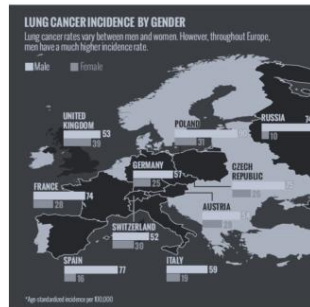
США 326 млн

РФ 145 млн

**Заболевает РЛ (~4,5:1)**

США 234.000

РФ 49.000



Москва, как много в этом звуке...  
~9% населения РФ (официально)

Показатель		США 1965[1]	Россия 2011[2]	Москва 2011 [2]
Ожидаемая продолжительность жизни [3]	М	66,7	64,6	72,3
	Ж	72,8	75,9	79,8
Курящих		42%	39%[4]*	40% [4]*
Стандартизованная смертность (на 100.000)	М	~49	45,3	23,3
	Ж	~5	5,49	5,06

\* - данные от 2009 г.

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ В 2 РАЗА НИЖЕ, ЧЕМ ПО РОССИИ**

1. NCI Smoking and Tobacco Control Monograph
2. Каприн А.Д. и соавт. «Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г.»
3. Открытые источники в сети Интернет
4. Global adult tobacco survey (GATS) Russian Federation 2009 country report

# 2018 год...

Официально население Москвы ~12,5 млн, т.е. 8,7% населения страны, в которой 49.000 новых случаев РЛ в год  
**Должно быть (min): 49.000 x 0,087 = 4.200**  
**А мы видим в Москве 3.129 заболевших РЛ и какой уже год больше умерших (3.251), чем заболевших (3.129).**

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫ**

Год: 2017

Локализация: Трахея, бронхи, легкое (С33,34)

Республика, край, область	Все население				Мужчины	
	Абсол. число	Показатель на 100 тыс. населения	Стандартизованный	ошибка	Абсол. число	Показатель на 100 тыс. населения
<b>РОССИЯ</b>	<b>62175</b>	<b>42,34</b>	<b>24,11</b>	<b>0,10</b>	<b>4901</b>	<b>113,1</b>
<b>ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФО</b>	<b>14644</b>	<b>37,36</b>	<b>19,72</b>	<b>0,17</b>	<b>1131</b>	<b>27,3</b>
Белгородская область	623	40,16	21,48	0,90	41	31,1
Брянская область	675	55,92	28,74	1,17	51	41,1
Владимирская область	582	42,05	21,13	0,93	41	31,1
Воронежская область	1088	46,80	24,45	0,78	81	31,1
Ивановская область	454	44,56	23,18	1,15	31	21,1
Тверская область	681	52,78	26,68	1,08	51	41,1
Калужская область	425	41,94	22,48	1,15	31	21,1
Костромская область	322	49,87	26,57	1,57	21	11,1
Курская область	594	53,08	27,81	1,19	41	31,1
Липецкая область	684	46,05	24,84	1,08	41	31,1
г. Москва	<b>3129</b>	<b>25,15</b>	<b>13,02</b>	<b>0,24</b>	<b>21</b>	<b>11,1</b>
Московская область	2283	30,59	17,72	0,39	171	41,1
Орловская область	450	59,92	29,38	1,47	31	21,1

**СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВ**

Год: 2017

Локализация: Трахея, бронхи, легкое (С33,34)

Республика, край, область	Все население				Мужчины	
	Абсол. число	Показатель на 100 тыс. населения	Стандартизованный	ошибка	Абсол. число	Показатель на 100 тыс. населения
<b>РОССИЯ</b>	<b>50186</b>	<b>34,18</b>	<b>19,13</b>	<b>0,09</b>	<b>40616</b>	<b>59,66</b>
<b>ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФО</b>	<b>12332</b>	<b>31,41</b>	<b>16,</b>			
Белгородская область	521	33,58	18,			
Брянская область	504	41,46	21,			
Владимирская область	548	39,45	19,			
Воронежская область	760	32,55	17,			
Ивановская область	348	34,15	17,			
Тверская область	598	43,24	21,			
Калужская область	359	35,43	18,			
Костромская область	287	41,35	22,			
Курская область	492	43,97	22,71	1,08	420	65,61
Липецкая область	464	34,89	18,44	0,98	332	63,04
г. Москва	<b>3251</b>	<b>26,13</b>	<b>12,84</b>	<b>0,24</b>	<b>2326</b>	<b>40,46</b>
Московская область	1949	26,11	14,62	0,35	1484	43,30



**В абсолютных числах умерших в Москве больше, чем заболевших, а стандартизованная смертность ниже, чем заболеваемость**

Каприн А.Д. и соавт. «Злокачественные новообразования в 2017 году. Заболеваемость и смертность»

## Правильного ответа пока не знает никто...



**Рак легкого**  
 Эпидемиология, факторы риска, профилактика и скрининг

Жуков Н.В.  
 ФГБУ ФНЦ ДГОИ им. Д. Родчкова  
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

13 сентября 2014 г.

**Сколько их на самом деле?**

- США население 313 млн.
  - Заболеваемость стандартизованная (2011 г.) 53,0
  - Смертность стандартизованная (2011 г.) 47,4
  - Заболевших (2014 г.) 224.210
  - Умерших (2014 г.) 159.260
- РФ население 142 млн. (2012 г.)
  - Заболеваемость стандартизованная 23,55 (в 2002 г. 27,86)
  - Смертность стандартизованная 20,81 (в 2002 г. 25,74)
  - Заболевших 55.475 (в 2003 г. 60.277)
  - Умерших 41.066 (в 2002 г. 47.620)
- Москва (2012 г.)
  - Заболеваемость стандартизованная 12,4
  - Смертность стандартизованная 13,7
  - Заболевших 2.673
  - Умерших 3.063

США: BEER, CDC, Cancer Facts and Figures  
 РФ: Москва: Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. «Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г.»

Пока придется принять такое объяснение



**И я не знаю – ищет ли кто-то...**

# Но все ли так понятно у наших «партнеров»?

## В западных странах бьют тревогу...

Is Lung Cancer Incidence Increasing in Never-Smokers?

By Susan Jenks

Two preliminary studies suggest that more never-smokers are getting lung cancer. But those findings appear unlikely to settle the debate over whether incidence rates in the general population are also rising.

The whole story is a story of good news, if you look at age-adjusted death rates.

Like with Kaye Flinn, "The late India King (I don't know if she sent out one of the adva broch and perkers more Rese an al chan eithe stud 12.00 thre None



### Lung Cancer Rates Double Among Nonsmokers

By Caroline Helwick

October 10, 2015

Tweet this page



Eric Lim, MD

NSCLC Among Nonsmokers

Regions from the United Kingdom and the United States are showing that rates of NSCLC are rising among never-smokers.

A 2014 study from the United Kingdom found that rates of lung cancer among never-smokers are rising.

number of never-smokers with non-small-cell lung cancers rose from 1990-1995 to 19.5% in 2011-20 Parkland, never-smokers initially sented 12.9 % of lung cancers, slip 8%, but then rose back up to 14%. smokers at Vanderbilt increased its ber from 9.8% to 12.9% during the 1

Lung cancer is malignancy—v especially fema 16th World Con British investig medical center. who never smo

2014. In 2008, never-smokers accounted for 13 to 14 non-small cell lung cancer (NSCLC) cases; this rate is now 28%. Women comprise two-thirds of this group, and their

Medscape Medical News > Oncology

### Lung Cancer Rates Surging in Never-Smokers

#### Как минимум 2 исследования из англоязычных стран...

- Великобритания, 2.170 впервые оперированных по поводу рака легкого в Royal Brompton Hospital между 2008 и 2014 годами
  - Увеличение доли никогда не куривших больных с 13 до 28%
  - Увеличение абсолютного числа не куривших больных с 60 до 100 в год
  - Основной тип опухолей – аденокарцинома (54%) и карциноид (27%)
- Prolli C, Cufari ME, Phull H, et al: Increasing incidence of non-smoking lung cancer: Presentation of patients with early disease to a tertiary institution in the UK. 16th World Conference on Lung Cancer. Abstract ORAL24.03. Presented September 8, 2015.
- США, 12.000 больных, получавших лечение в двух клиниках разных регионов (UT Southwestern, Parkland Hospital in Dallas, и Vanderbilt University in Nashville) между 1990 и 2013 годами
  - Увеличение доли никогда не куривших с 8,9% до 19,5% (за счет НМРЛ)
  - Снижение доли больных с ранними стадиями заболевания
- Pelosof L, Ahn C, Horn L, et al: Increasing incidence of never smokers in non small cell lung cancer patients. 16th World Conference on Lung Cancer. Abstract ORAL22.01. Presented September 8, 2015.

<http://www.ascopost.com/issues/october-10-2015/lung-cancer-rates-doubling-among-nonsmokers.aspx>

Скорее всего, это феномен Уилла Роджерса...



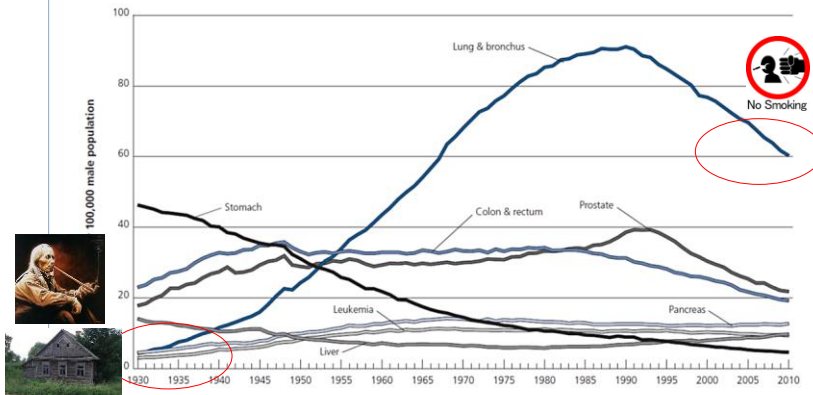
Но все же, мы так увлеклись борьбой с курением, что...

- Совершенно забыли об исследованиях, связанных с эпидемиологией и факторами риска рака легкого у некурящих!



Доля курящих снизилась (и уже достаточно давно) более чем в 2 раза, а смертность?

Age-adjusted Cancer Death Rates\*, Males by Site, US, 1930-2010



\*Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population.

Note: Due to changes in ICD coding, numerator information has changed over time. Rates for cancer of the liver, lung and bronchus, and colon and rectum are affected by these coding changes.

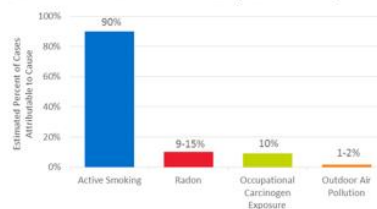
Source: US Mortality Volumes 1930 to 1959 and US Mortality Data 1960 to 2010, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention.  
©2014, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

Свидетельств того, что какой либо из этих факторов «усилил» свое влияние в последние годы, нет...

### Другие причины развития рака легкого

- Повышают риск
  - Радон (может выделяться в домах)
  - Химические канцерогены (асбест, кадмий, цинк, никель, бериллий)
  - Загрязнение окружающего воздуха

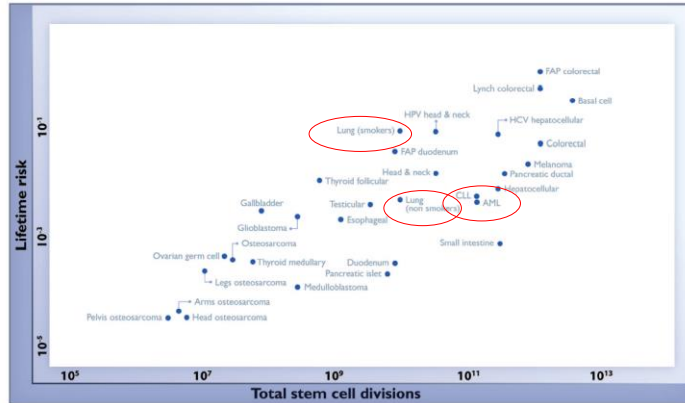
Estimated Attributable Portion of Lung Cancer Cases by Cause <sup>11</sup>



Alberg AJ, Samet JM. Chest. 2003; 123:21-49



Рак это зачастую «невезение»...  
Но с чего так резко могло вырасти  
число невезучих?



Tomasetti C & Vogelstein B, Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015 Jan 2;347(6217):78-81.

Couzin-Frankel J. *Biomedicine*. The bad luck of cancer. *Science*. 2015 Jan 2;347(6217):12.

Но явно не только меня терзают смутные  
сомнения и состояние раздвоенного сознания...

Editors: ENGLISH DEUTSCH ESPAÑOL FRANÇAIS PORTUGUÊS

Medscape Oncology

NEWS & PERSPECTIVE DRUGS & DISEASES CME & EDUCATION ACADEMY CONS



News > Medscape Medical News > Oncology News

## Burden of Lung Cancer to Decrease Over Next 50 Years

Kristin Jenkins  
October 10, 2018

In the future, clinicians will see fewer patients with lung cancer as smoking prevalence and lung cancer mortality rates decrease, Meza told *Medscape Medical News*. He noted that the profile of the average lung cancer patient will change dramatically in the next 50 years.

“Cancer deaths among never-smokers are projected to increase.”

— Dr Rafael Meza

1. [https://www.medscape.com/viewarticle/903203?nlid=125496\\_2201&src=WNL\\_mdplsnews\\_181012\\_mscpedit\\_honc&uac=81919CZ&sp on=7&impID=1767480&faf=1](https://www.medscape.com/viewarticle/903203?nlid=125496_2201&src=WNL_mdplsnews_181012_mscpedit_honc&uac=81919CZ&sp on=7&impID=1767480&faf=1)

2. Jeon J, Holford TR, Levy DT, Feuer EJ, Cao P, Tam J, et al. Smoking and Lung Cancer Mortality in the United States From 2015 to 2065: A Comparative Modeling Approach. *Ann Intern Med*. [Epub ahead of print] doi: 10.7326/M18-1250

# Рак легкого стремительно меняет свое лицо

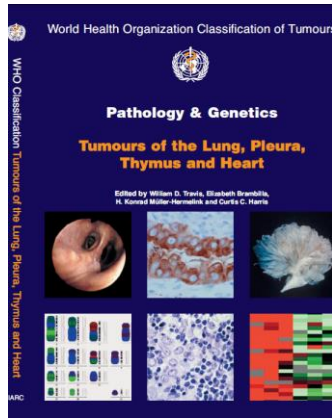
А значит, все, что мы знали о нем может скоро  
поменяться, т.к. речь идет о совсем разных болезнях

Что мы знали о раке легкого еще совсем недавно?

## **РАЗЛИЧАЕТСЯ ПО**

- **ПО ГИСТОЛОГИЧЕСКОМУ ТИПУ**
  - Мелкоклеточный
  - Немелкоклеточный
    - Плоскоклеточный
    - Аденокарцинома
    - Редкие виды (крупноклеточный, бронхоальвеолярный и т.д.)
- **ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ**
  - Центральный
  - Периферический

# Разумеется, вы - патологи, как обычно, различали 50 оттенков серого

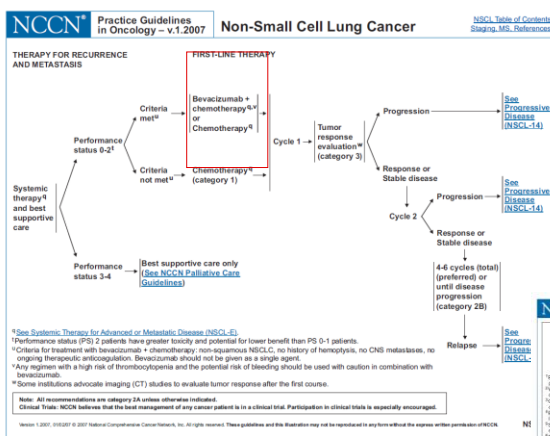


## WHO histological classification of tumours of the lung

Malignant epithelial tumours	Mesenchymal tumours
Squamous cell carcinoma 8570	Embryonal hemangioperithelioma 91371
Papillary 8572	Angiosarcoma 91393
Clear cell 8574	Pneumocystis histioma 91723
Small cell 8575	Chondroma 92289
Stellate 8576	Conjugal pneumothelial epithelioid tumour 92751
Small cell carcinoma 85813	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis 92751
Combined small cell carcinoma 85813	Inflammatory myofibroblastic tumour 92751
Adenocarcinoma 84803	Lymphangioleiomyomatosis 92751
Adenocarcinoma, mixed subtype 82565	Synovial sarcoma 94133
Acinar adenocarcinoma 82565	Mesothelioma 94133
Papillary adenocarcinoma 82565	Squamous cell carcinoma 94133
Bronchioalveolar carcinoma 82565	Pulmonary artery sarcoma 94133
Nest-forming 82565	Pulmonary vein sarcoma 94133
Mixed 82565	
Mixed non-nest-forming and nest-forming or indeterminate 82565	
Solid adenocarcinoma with mucin production 82565	
Fetal adenocarcinoma 82565	
Mucinous ('fried-egg') carcinoma 84703	
Mucinous cystadenocarcinoma 84703	
Signet ring adenocarcinoma 84703	
Clear cell adenocarcinoma 82565	
Large cell carcinoma 85123	
Large cell neuroendocrine carcinoma 85123	
Combined large cell neuroendocrine carcinoma 85123	
Basoid carcinoma 81239	
Lymphoepithelioma-like carcinoma 81239	
Clear cell carcinoma 81239	
Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype 81239	
Adenocarcinoma carcinoma 85603	
Sarcomatoid carcinoma 85603	
Pleomorphic carcinoma 85603	
Squamous cell carcinoma 85603	
Spindle cell carcinoma 85603	
Psammoma bodies 85603	
Carcinoid tumour 81403	
Typical carcinoid 81403	
Atypical carcinoid 81403	
Salivary gland tumour 84803	
Mucopolysaccharidoma 84803	
Adenoid cystic carcinoma 84803	
Epithelial myoepithelial carcinoma 84803	
Preinvasive lesions 85702	
Squamous carcinoma in situ 85702	
Atypical adenomatous hyperplasia 85702	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia 85702	
	Benign epithelial tumours
	Squamous cell papilloma 80529
	Cystic 80529
	Inverted 80529
	Mucinous papilloma 80529
	Mixed squamous cell and glandular papilloma 80529
	Adenoma
	Adenoma of the salivary gland type 81010
	Mucous gland adenoma 81010
	Pneumocystis adenoma 81010
	Others 81010
	Mucous cystadenoma 84703
	Lymphoproliferative tumours
	Marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type 80903
	Diffuse large B-cell lymphoma 80903
	Lymphomatoid granulomatosis 80903
	Langerhans cell histiocytosis 87511
	Mesothelioma tumours
	Benign 80229
	Sclerosing hemangioma 80229
	Clear cell tumour 80229
	Mesothelioma tumours
	Benign 80903
	Tenosynovial tumour 80903
	Intramural 80903
	Other giant cell tumour 80903
	Intraepithelioma 80903
	Melanoma 87203

\*Morphologic codes of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) and the Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED-RT) Behavior is coded B for benign tumours, M for malignant tumours, and T for tentacles or stalked tumours.

# Но нам - клиницистам было все равно, т.к. вариантов лечения было только два...



Какой-нибудь режим платино-содержащей химиотерапии...

... или симптоматическое лечение

## Умные и глупые опухоли

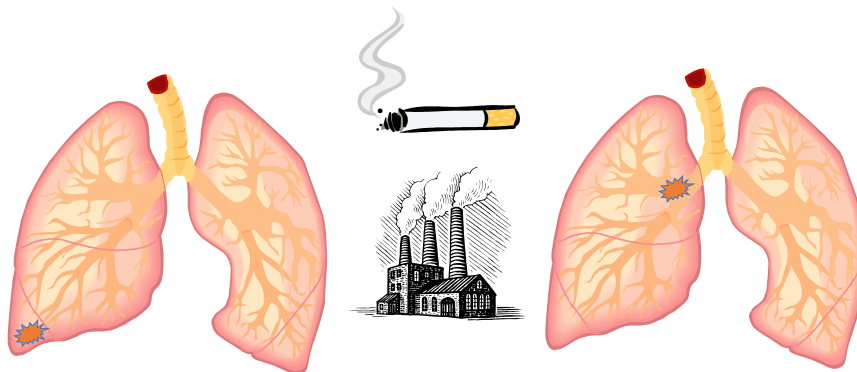
ГЛУПЫЕ	УМНЫЕ
Один доминирующий путь активации	Множественные пути активации
Малое число генетических aberrаций	Высокая «мутационная нагрузка»
Монотерапия эффективна	Требуется несколько препаратов
Резистентность редка, наступает поздно, возможно повторное успешное воздействие на тот же путь активации	Резистентность частая, наступает быстро, для ее преодоления необходимо воздействие на альтернативные пути



ASCO President George Sledge, 2011 URL: <https://connection.asco.org/magazine/exclusive-coverage/challenge-and-promise-genomic-era-presidential-address-george-sledge-md>. По состоянию на 2016.04.05.

## Кусочки головоломки встают на свои места...

- Мутация EGFR, ALK или ROS1
  - Аденокарцинома
  - Периферический рак
  - У некурящих
- Драйверных мутаций нет
  - Плоскоклеточный
  - Центральный рак
  - У курящих



# Хотя, универсальной истины нет

**BRAF-мутированный HMPЛ**  
Редкий вариант аденокарциномы, чаще развивающийся у курильщиков

Когорта В в исследовании BRF113928: популяция пациентов

Характеристика	Число пациентов	Процент (%)
Возраст, медиана (диапазон)	62 (32-82)	
Пол, n (%)	28 (83.8)	83.8
Раса/этническая принадлежность, n (%)		
Белая	40 (80)	80
Афроамериканец	1 (2)	2
Испанец	1 (2)	2
Другое	1 (2)	2
BRCA1/2, n (%)		
0	40 (80)	80
1	1 (2)	2
2	1 (2)	2
Неизвестно	1 (2)	2
Клинический статус, n (%)		
Аденокарцинома	40 (80)	80
Неаденокарцинома	1 (2)	2
Неизвестно	1 (2)	2
Сопутствующие заболевания, n (%)		
Сопутствующее заболевание	40 (80)	80
Нет сопутствующего заболевания	1 (2)	2
Неизвестно	1 (2)	2

Мутации BRAF/MEK более распространены при аденокарциномах желудка, желудка желчного пузыря, колоректальной аденокарциноме

Популяция пациентов, включенная в исследование

Н = 13 640

Н = 180

**Анти-BRAF/MEK терапия при BRAF-мутированном HMPЛ**

Диффузный + трамектиб при BRAF-мутированном HMPЛ: наибольшее увеличение размеров целевых очагов (по сравнению с плацебо)

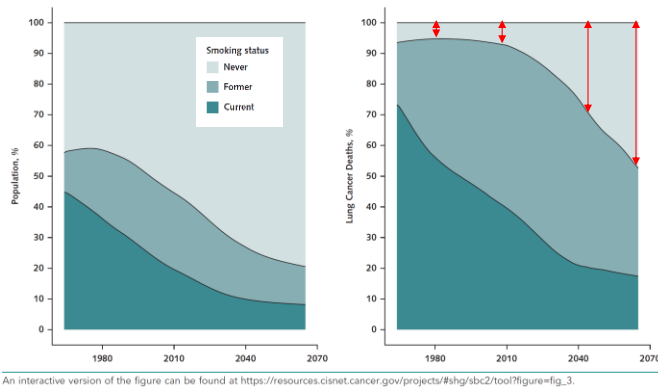
Общая выживаемость

Новый тип опухоли – BRAFoма?

Published online September 11, 2017 <http://dx.doi.org/10.1093/jco/kbx170>

Published online September 11, 2017 <http://dx.doi.org/10.1093/jco/kbx170>

# Но доля глупых опухолей (не ассоциированных с курением) точно будет расти



Jeon J, Holford TR, Levy DT, Feuer EJ, Cao P, Tam J, et al. Smoking and Lung Cancer Mortality in the United States From 1980 to 2065: A Comparative Modeling Approach. *Ann Intern Med*. [Epub ahead of print ] doi: 10.7326/M18-1250

Что же может  
поменяться (или уже  
поменялось)?

Ну, например,  
химиотерапевты смогут (и  
уже могут) добиться лучших  
результатов, чем хирурги...

Признавайтесь, у кого рука  
потянулась набрать «03» («112»)?



Как выглядит «пирамида потребностей  
NCCN» для НМРЛ?

Максимальный уровень  
рекомендаций

Для оооочень богатых  
стран и людей

Продвинутый уровень  
рекомендаций

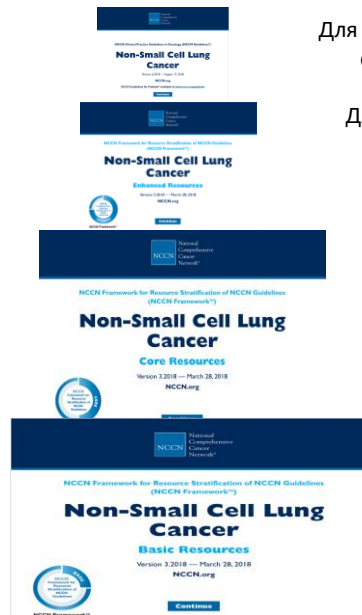
Для просто богатых  
стран и людей

Ключевой уровень  
рекомендаций

Для не очень бедных  
стран и людей

Базовый уровень  
рекомендаций

Для нищих стран и  
людей



Что же предлагают рекомендации по НМРЛ нищим странам?

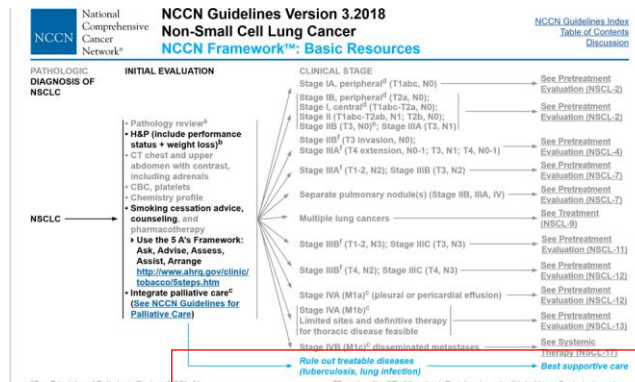
- Это, к счастью, не мы, но все равно интересно...

Хирургию, как самый дешевый и единственно эффективный метод, дающий шанс на излечение!





Ой... Они предлагают исключить инфекции и туберкулез, а потом ...



...только симптоматическое лечение, если это рак легкого

Ну, предположим, с этими странами все понятно...



Когда тысячи гибнут от дизентерии и малярии, а кто-то и от голода...

А что же с ключевым уровнем  
(просто бедные страны)?



Явно же хирургия?

Ан, нет...

Printed by Nikolay Zhukov on 10/12/2018 7:53:54 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2018 National Comprehensive Cancer

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network®

**NCCN Guidelines Version 3.2018**  
**Non-Small Cell Lung Cancer**  
**NCCN Framework™: Core Resources**

PATHOLOGIC DIAGNOSIS OF NSCLC	INITIAL EVALUATION	CLINICAL STAGE	TREATMENT
NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathology review<sup>a</sup></li> <li>• Sputum cytology</li> <li>• H&amp;P (include performance status + weight loss)<sup>b</sup></li> <li>• CT chest and upper abdomen with contrast, including adrenals</li> <li>• Chest x-ray</li> <li>• Abdominal ultrasound</li> <li>• Bone x-rays and scintigraphy as guided by symptoms</li> <li>• CBC, platelets</li> <li>• Chemistry profile</li> <li>• Smoking cessation advice, counseling, and pharmacotherapy</li> <li>• Use the 5 A's Framework: Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange <a href="http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/5steps.htm">http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/5steps.htm</a></li> <li>• Integrate palliative care<sup>c</sup> (See NCCN Guidelines for Palliative Care)</li> </ul>	Stage IA, peripheral <sup>d</sup> (T1a)	
		Stage IB, peripheral <sup>d</sup> (T2a, Stage I, central <sup>e</sup> (T1abc-T2 Stage II (T1abc-T2a), N1; T Stage IIB (T3, N0) <sup>f</sup> ; Stage II Stage IIIA <sup>f</sup> (T4 extension, N Stage IIIA <sup>f</sup> (T1-2, N2); Stage Separate pulmonary nodul	
		Multiple lung cancers	See Treatment (NSCL-9)
		Stage IIIB <sup>f</sup> (T1-2, N3); Stage IIIC (T3, N3)	See Pretreatment Evaluation (NSCL-11)
		Stage IIIB <sup>f</sup> (T4, N2); Stage IIIC (T4, N3)	See Pretreatment Evaluation (NSCL-12)
		Stage IVA (M1a) <sup>g</sup> (pleural or pericardial effusion)	See Pretreatment Evaluation (NSCL-12)
		Stage IVA (M1b) <sup>g</sup>	See Pretreatment Evaluation (NSCL-13)
		Limited sites and definitive therapy for thoracic disease feasible	See Systemic Therapy (NSCL-17)
		Stage IVB (M1c) <sup>g</sup> disseminated metastases	See Systemic Therapy (NSCL-17)
		Strong suspicion of lung cancer	2-D RT

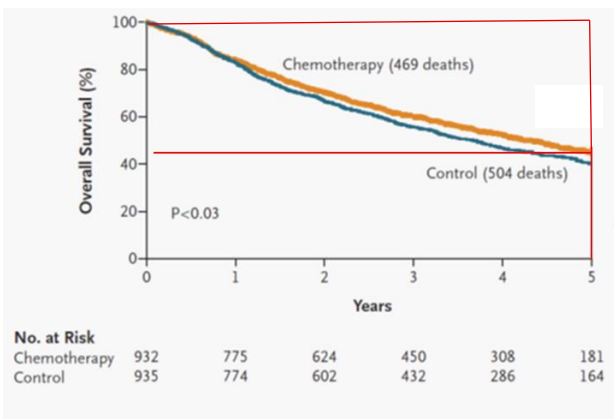
Двухмерная лучевая терапия...

## Современная «большая» хирургия стоит очень больших денег...

- Требуется дорогой диагностики
  - Инструментальной
  - Лабораторной
- Требуется хороших операционных и расходников
- Требуется хорошего анестезиологического пособия
- Требуется хорошей сопроводительной терапии
- Требуется хорошей реабилитации

...но при этом даже в максимальном объеме  
не очень результативна при НМРЛ

Радикально оперированные больные НМРЛ I-III стадии



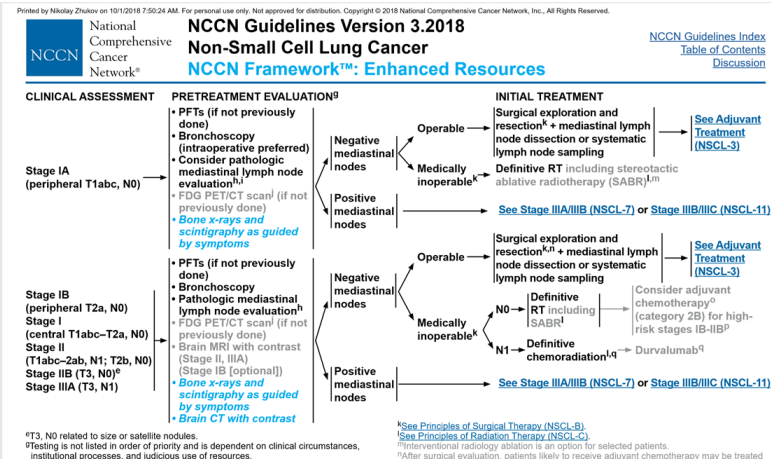
55%

Да, современная  
хирургия дает  
шанс!  
Но даже не  
большинству...

45%

Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351–360

## И только в «продвинутом», суб-максимальном варианте появляется хирургия

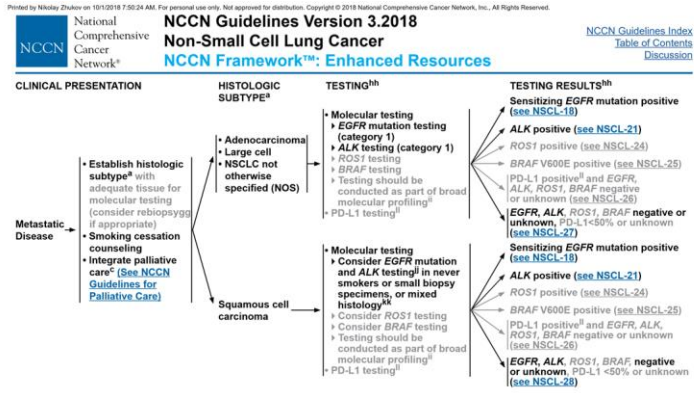


Ожидаемо, что эти жмоты не включили таргетные препараты в данный уровень...



Это же так дорого и паллиативно - подумали хирурги...

# И снова не угадали!

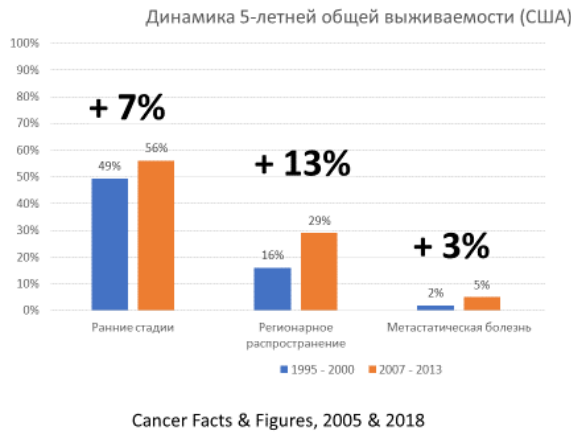


Анти EGFR и ALK препараты первой линии появляются в рекомендациях «одновременно» с хирургией!

Ничего не понимаю, где логика?

А логика есть...  
 Как бы нам не хотелось сказать, что...

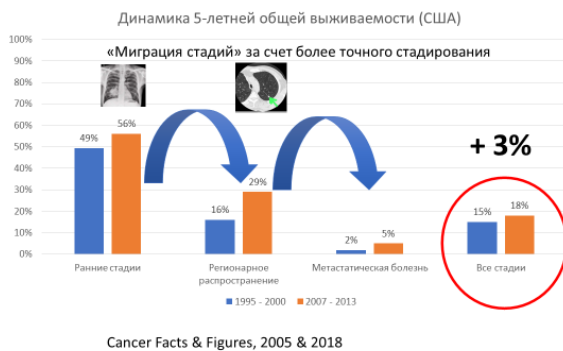
Рост эффективности лечения НМРЛ – явная заслуга хирургов!!!



В лечении раннего НМРЛ, скорее всего, основная заслуга принадлежит диагностам и миграции стадий....

Для ранних стадий, скорее уж – заслуга диагностов, более точно выявляющих метастазы!

Все тот же великий и ужасный

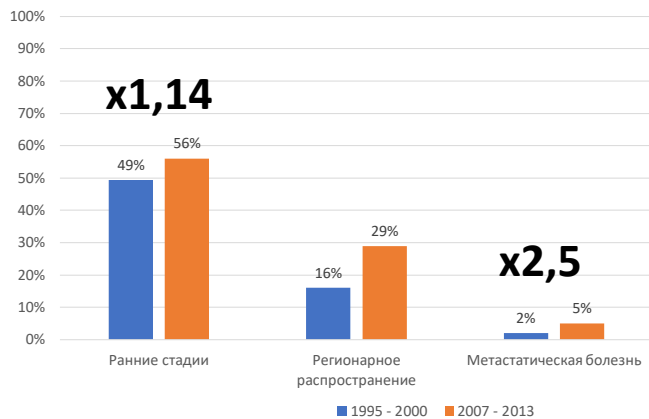


Но только вооруженным глазом мы в состоянии увидеть все «пять звездочек»



## Относительное увеличение 5-летней выживаемости

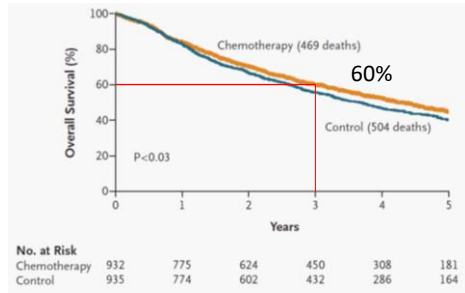
Динамика 5-летней общей выживаемости (США)



Cancer Facts & Figures, 2005 & 2018

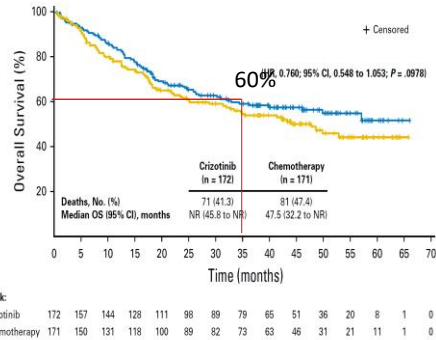
# В правильных популяциях вклад лекарственного лечения сопоставим с хирургией (как минимум)...

Радикально оперированные больные НМРЛ I-III стадии



Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351–360

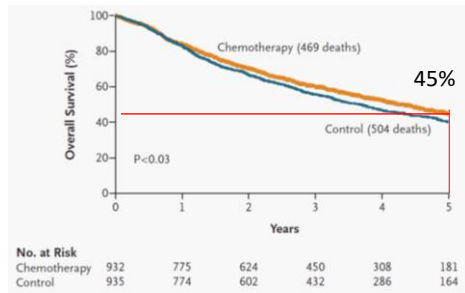
Метастатический ALK-положительный НМРЛ на фоне таргетной терапии



Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. ALEX trial investigators. alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. (2017) 377:829–38 10.1056/NEJMoa1704795

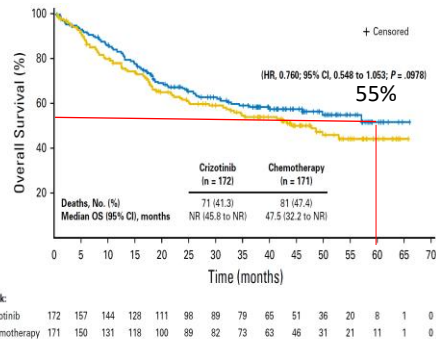
# А может быть даже превосходит ее!

Радикально оперированные больные НМРЛ I-III стадии



Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351–360

Метастатический ALK-положительный НМРЛ на фоне таргетной терапии



Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-Mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;JCO.2017.77.479 10.1200/JCO.2017.77.4794



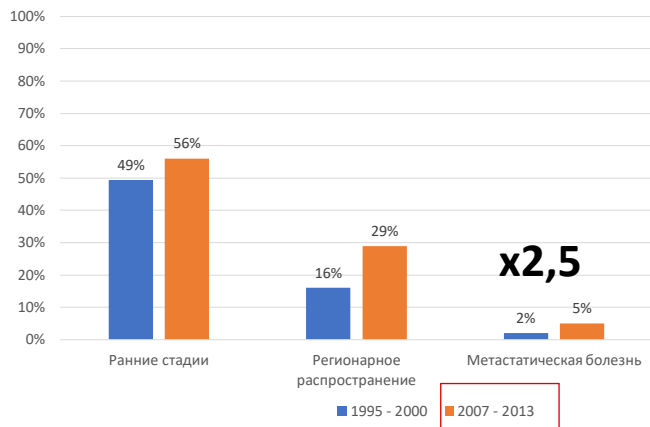
А если посмотреть еще более вооруженным глазом, хирурги должны вообще нервно курить в сторонке...



Карикатура «Ухогорлорез», Сергей Корсун. 06.04.2006

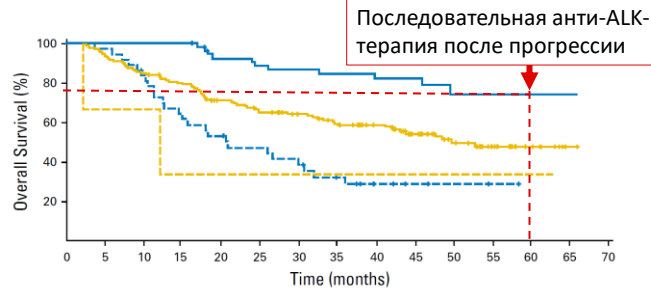
Это, похоже, только начало!  
Сейчас мы видим 5-летнюю выживаемость тех, кого лечили 5 – 10 лет назад...

Динамика 5-летней общей выживаемости (США)



Cancer Facts & Figures, 2005 & 2018

## Общая выживаемость больных ALK- позитивным НМРЛ в зависимости от последующей терапии...



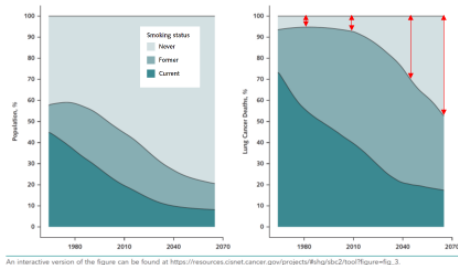
No. at risk:

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Crizotinib followed by any ALK TKI	57	57	57	57	50	45	42	40	33	25	16	8	3	1	0
Crizotinib followed by any follow-up therapy other than ALK TKI	37	36	30	22	19	16	13	9	5	3	2	1	0	0	0
Chemotherapy followed by any ALK TKI	145	136	123	113	97	86	79	70	60	43	30	20	10	1	0
Chemotherapy followed by any follow-up therapy other than ALK TKI	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0

Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. ALEX trial investigators. alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. (2017) 377:829–38 10.1056/NEJMoa1704795

## И доля этих больных будет все больше

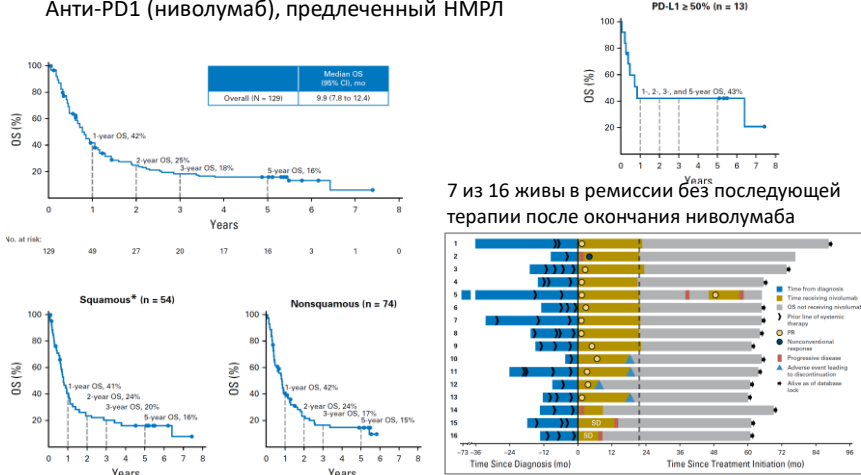
Как минимум ДОЛЯ опухолей легкого, не ассоциированных с курением, точно будет расти



Jeon J, Holford TR, Levy DT, Feuer EJ, Cao P, Tam J, et al. Smoking and Lung Cancer Mortality in the United States From 2015 to 2065: A Comparative Modeling Approach. Ann Intern Med. [Epub ahead of print ] doi: 10.7326/M18-1250

Но и для курильщиков (хотя не только для них) тоже есть свет в конце тоннеля

Анти-PD1 (ниволумаб), предлеченный НМРЛ



Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, Powderly J, Heist R, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Geese WJ, Yoon D, Li A, Brahmer J. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study. *J. Clin. Oncol.* 2018;36:O201770412

Но в запасе же еще есть скрининг!

Который позволит увеличить долю совсем ранних стадий и эффективность хирургического лечения (на круг)...

# Да, есть! Да, позволяет!

## Низкодозовая спиральная компьютерная томография (сайт национального института рака США)

### • Польза

### ЕСТЬ

- Одно большое рандомизированное исследование показало, что КТ-скрининг у лиц в возрасте от 55 до 74 лет, со стажем курильщика  $\geq 30$  пачко-лет, курящих в настоящее время или бросивших менее 15 лет назад, снижает смертность от рака легкого на 20% (95% ДИ 6.8–26.7;  $P = 0.004$ ) и общую смертность на 6.7% (95% ДИ, 1.2–13.6;  $P = 0.02$ ).

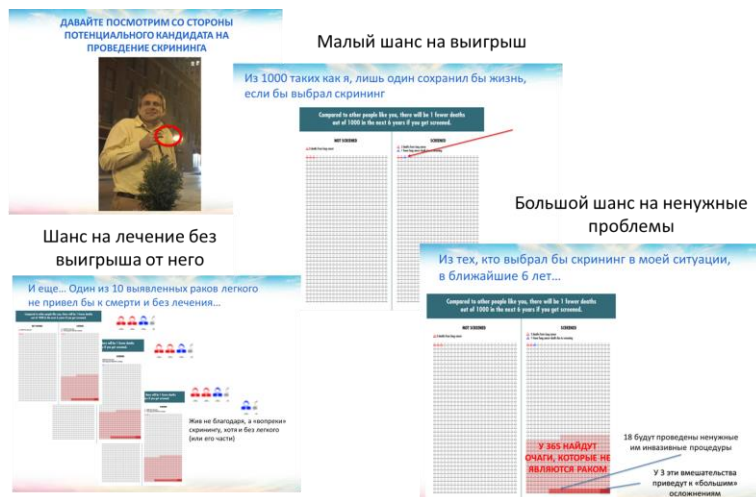
### • Вред

### ЕСТЬ

- Примерно 96% всех находок не являются раком и могут вести к ненужным диагностическим тестам
- Средняя частота ложно-положительных заключений за один раунд скрининга составляет 23.3%, 0.06% от всех ложно-положительных заключений приводит к «большим» осложнениям после инвазивных диагностических процедур. В течение 3 раундов скрининга 1,8% лиц, не имеющих рака легкого подверглись осложнениям

<https://www.cancer.gov/types/lung/hp/lung-screening-pdq>

# Хотя и с некоторыми серьезными оговорками!



Возможно, соотношение польза –  
риск несколько лучше, но нужно  
смотреть первоисточник...

Edition: ENGLISH DEUTSCH ESPAÑOL FRANÇAIS PORTUGUÊS

Dr. N Zhukov  Search 

**Medscape** Oncology 

NEWS & PERSPECTIVE DRUGS & DISEASES CME & EDUCATION ACADEMY CONSULT VIDEO **NEW**

**AstraZeneca**   With inoperable Stage III NSCLC, PROGRESSION LIES AHEAD FOR MOST PATIENTS<sup>1,2</sup> [Learn More >>](#)

**References:**  
1. Audiere A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2161-2166.  
2. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W.

News > Medscape Medical News > Conference News > WCLC 2018

## Second Large Study Shows That Lung Cancer Screening Works

Pam Harrison  
September 28, 2018

 With inoperable Stage III NSCLC, PROGRESSION LIES AHEAD FOR MOST PATIENTS<sup>1,2</sup>

Снижение риска смерти у мужчин на 26%  
у женщин от 39 до 61% (в различные годы программы)

19th World Conference on Lung Cancer. Abstract PL02.05, presented September 25, 2018.

НО

# Кто является «бенефициаром» КТ скрининга?

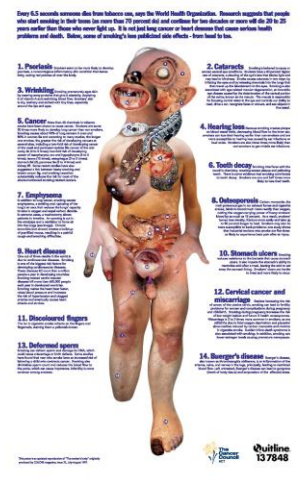
## МОЖНО ЛИ ИХ СПАСТИ ПРИ ПОМОЩИ СКРИНИНГА?

- Вот, мужик, 50 лет всего, не пил, ни курил и сгорел за год
- А у меня девочка была 35 лет, представляете, аденокарцинома ALK-позитивная, 4 стадия исходно, никто не мог подумать, хотя симптомы 2 года были
- Вон, Петрович, уже 20 лет как бросил, хотя раньше курил как паровоз. Но потом как отрезало, стал спортом заниматься... Не помогло...



# На самом деле, вот наш бенефициар...

## The Smoker's Body



Стаж курения от 30 пачко-лет, продолжает курить или бросил менее 15 лет назад...

А значит, КТ-скрининг начинает устаревать, еще не успев даже окрепнуть...

Medscape Oncology ▾

NEWS & PERSPECTIVE DRUGS & DISEASES CME & EDUCATION ACADEMY CONSULT VIDEO™

Medscape  
**MALPRACTICE REPORT 2017**  
Real Physicians. Real Lawsuits. [View Now](#)

News > Medscape Medical News > Conference News > ASCO 2018

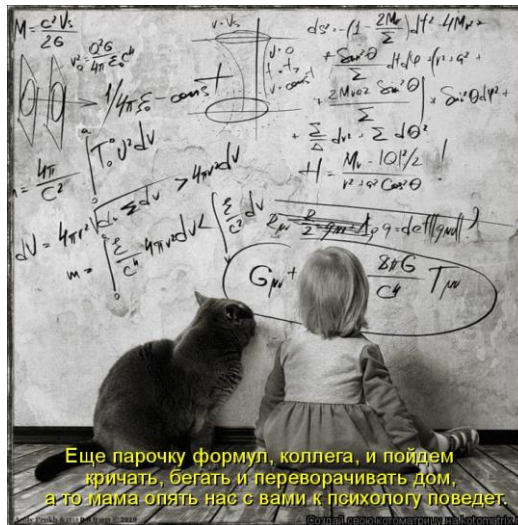
## Lung Cancer Screening Rates Only 2% Across US

Liam Davenport  
May 22, 2018



**No Smoking**

Молекулярная классификация НМРЛ, новые тесты и новые препараты, это лишь верхушка айсберга...



В этой болезни очень скоро поменяется почти все...