

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-60-66

Цитирование: Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 60–66.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Коллектив авторов: Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, локализованный мелкоклеточный рак легкого, распространенный мелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, лучевая терапия

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация TNM мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) (8-е издание, 2017 г.) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Классификация TNM мелкоклеточного рака легкого.

Стадия	T	N	M
Оккультная	T _x	N ₀	M ₀
0	T _{is}	N ₀	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IA1	T _{1mi} T _{1a}	N ₀	M ₀
IA2	T _{1b}	N ₀	M ₀
IA3	T _{1c}	N ₀	M ₀
IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
IIA	T _{2b}	N ₀	M ₀
IIВ	T _{1a-c, 2a, b} T ₃	N ₁ N ₀	M ₀ M ₀
IIIA	T _{1a-c, 2a, b} T ₃ T ₄	N ₂ N ₁ N ₀₋₁	M ₀ M ₀ M ₀
IIIB	T _{1a-c, 2a, b} T _{3, T4}	N ₃ N ₂	M ₀ M ₀

Стадия	T	N	M
IIIС	T3, T4	N3	M0
IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз МРЛ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр; осмотр включает в себя пальпацию всех групп периферических лимфатических узлов, аускультацию грудной клетки, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов;
- определение статуса курения (в случае подтверждения данного факта — рекомендовать отказ от курения);
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин), электролитов (калий, натрий), общего кальция, креатинина, глюкозы;
- R-графию органов грудной клетки; КТ органов грудной клетки с контрастированием — предпочтительно;
- УЗИ органов брюшной полости с включением в обследование надпочечников; КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием — предпочтительно;
- ФБС с биопсией первичного очага с последующим морфологическим исследованием;
- биопсию метастатического очага — по показаниям;
- ИГХ исследование биопсийного материала;
- КТ/МРТ (предпочтительно) головного мозга;
- ПЭТ/КТ (при возможности) — в случае предположения локализованного МРЛ;
- в случае предположения локализованного процесса — эндоскопическая биопсия лимфатических узлов средостения;
- торакоцентез с цитологическим исследованием экссудата — при гидротораксе;
- оценку ФВД — по показаниям;
- радиоизотопное исследование скелета+R-графию зон накопления РФП — при возможности;
- одностороннюю биопсию костного мозга в случае нейтропении или тромбоцитопении — по решению врача.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Локальная стадия болезни (I–III, любое T, любое N, M0; за исключением T3–4 в связи с множественными отдельными узловыми образованиями в легком либо значительным увеличением лимфатических узлов средостения, превышающим поля стандартного облучения)

При клиническом стадировании I–IIA (T1-2N0M0) необходимо хирургическое стадирование состояния лимфатических узлов средостения: медиастиноскопия, медиастиномия, трансбронхиальная или транспищеводная биопсия, видео-ассистированная торакоскопия. В случае подтверждения после эндоскопической биопсии метастатического характера лимфатических узлов средостения дальнейшее хирургическое стадирование не требуется.

- T1-2N0 (при морфологическом подтверждении N0) — хирургическое лечение либо, при наличии противопоказаний или отказе к оперативному вмешательству, проведение лучевой терапии (SBRT) с последующими 4 циклами химиотерапии (EP/EC). Рекомендуемые дозы лучевой терапии: 54–60 Гр за 3 фракции при периферических опухолях, 60 Гр за 5 фракций при центральных опухолях и 60 Гр за 8 фракций при ультрацентральных опухолях.
 - при подтверждении после операции N0 — ХТ (4 цикла) ±профилактическое облучение головного мозга;
 - при выявлении после операции N+ — ХЛТ (с 4 циклами ХТ) ±профилактическое облучение головного мозга;
- T1-2N0 (при отсутствии или невозможности морфологического подтверждения N0) или T3-4N0M0, T1-4N1-3M0:
 - общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла — ХЛТ (синхронная или последовательная) с 4–6 циклами ХТ+профилактическое облучение головного мозга;
 - общее состояние по шкале ECOG 3 балла (связано с опухолевым процессом) — ХТ 4–6 циклов±последовательная ЛТ;
 - общее состояние по шкале ECOG 3–4 балла (не связано с опухолевым процессом) — симптоматическая терапия.

Рекомендуемые режимы терапии при локальной стадии МРЛ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы терапии при локальной стадии МРЛ.

Режимы
цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 120 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3–4 нед.
цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3–4 нед.
карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3–4 нед.
цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1–3-й дни+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3–4 нед.

В случае синхронной ХЛТ (цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день + этопозид 120 мг/м² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.) ЛТ должна быть начата как можно раньше, одновременно с 1-м или 2-м курсом ХТ. Объемы облучения определяются в соответствии с данными предварительно проведенных КТ или ПЭТ/КТ и включают визуальную первичную опухоль и вовлеченные группы лимфоузлов. В случае последовательного лечения с ХТ на 1-м этапе в объём облучения включаются остаточная опухоль и те зоны лимфоузлов, которые были вовлечены в процесс до начала ХТ. Дозы при радикальном облучении в традиционном режиме составляют 60–66 Гр по 2 Гр за фракцию либо по 1,5 Гр дважды в сутки до суммарной дозы 45 Гр.

Оценка эффекта осуществляется после 2–3 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

После завершения 4 циклов ХТ проводится профилактическое облучение головного мозга. Оптимальная схема — 25 Гр за 10 фракций, при возможности — с исключением зоны гиппокампа для предотвращения мнестических нарушений.

3.2. Распространенная стадия болезни (IV)

3.2.1. Без метастазов в головном мозге и симптомов со стороны метастатических очагов

3.2.1.1. Общее состояние по шкале ECOG 0–2 балла или 3–4 балла вследствие опухолевого процесса — ХТ (4–6 циклов). При достижении полного (или близкого к полному) рентгенологического ответа возможно проведение облучения первичной опухоли и зон вовлеченных лимфоузлов, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр. Профилактическое облучение головного мозга не показано в случае выполнения МРТ головного мозга каждые 3 месяца. При отсутствии возможности регулярного выполнения МРТ, в подобной клинической ситуации, допустима профилактическая лучевая терапия на головной мозг.

3.2.1.2. Общее состояние по шкале ECOG 3–4 (по другим причинам, не обусловленным опухолевым процессом) — симптоматическая терапия.

3.2.2. Симптомы со стороны метастатических очагов

3.2.2.1. Синдром сдавления верхней полой вены, одышка вследствие ателектаза легкого, метастазы в костях: ХТ (4–6 циклов) ±паллиативная ЛТ с целью купирования симптомов; при переломах костей — хирургическое лечение по показаниям±ЛТ.

3.2.2.2. Компрессия спинного мозга: ЛТ (оптимальные сроки начала облучения — в первые 24 часа после возникновения симптомов, на фоне терапии дексаметазоном 16–32 мг/сут) с последующей ХТ (4–6 циклов).

3.2.3. Метастазы в головном мозге

3.2.3.1. Бессимптомные: ХТ (4–6 циклов) с последующим облучением головного мозга.

3.2.3.2. Неврологические симптомы: облучение головного мозга с последующей ХТ (4–6 циклов) (в случае жизнеугрожающих симптомов — ХТ). При планировании ЛТ стоит отдать предпочтение методу стереотаксической ЛТ при олигометастатическом поражении головного мозга. При множественных очагах или вовлечении мозговых оболочек показано облучение всего объема головного мозга в паллиативном режиме 30–36 Гр за 10–12 фракций.

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии распространенной стадии МРЛ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии при распространенной стадии МРЛ.

Режимы
карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни+атезолизумаб 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями атезолизумаба 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. или атезолизумаба 1680 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме (предпочтительно)
карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день+этопозид 80–100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни+дурвалумаб 1500 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями дурвалумаба 1500 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме (предпочтительно)
цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 80–100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни+дурвалумаб 1500 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями дурвалумаба 1500 мг в 1-й день каждые 4 нед. в поддерживающем режиме (предпочтительно)
цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.
цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 80 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й каждые 3 нед.
карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.
цисплатин 25 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.
карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день+иринотекан 50 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед.
цисплатин 60 мг/м ² в/в в 1-й день+иринотекан 60 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 3 нед.
цисплатин 30 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни+иринотекан 65 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед.

Оценка эффекта осуществляется каждые 2–3 цикла терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

3.3 Прогрессирование

В случае прогрессирования процесса проводится терапия второй линии в зависимости от общего состояния больного и времени до прогрессирования (до 6 мес. — вторая линия, более 6 мес. — возобновление первоначальной схемы). Рекомендуемые режимы лекарственной терапии второй и последующих линий представлены в табл. 4. При этом в качестве второй линии химиотерапии предпочтительно использование топотекана и схемы CAV. При общем состоянии по шкале ECOG 3–4 балла — симптоматическое лечение; возможно паллиативное облучение симптоматических очагов.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии второй и более линии (в случае прогрессирования заболевания).

Режим
топотекан 1,5 мг/м ² в/в с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед.
циклофосамид 600 мг/м ² в/в в 1-й день+доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день+винкрестин 1,4 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. (разовая доза не должна превышать 2 мг.)
иринотекан 125 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни каждые 4 нед. либо 350 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
доцетаксел 75–100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. ¹
этопозид 100 мг с 1-го по 10-й дни внутрь каждые 3 нед. (если этопозид не применялся в схеме 1 линии химиотерапии)
гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
паклитаксел 175 мг/м ² в/в 1-й день каждые 3 недели
ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 нед или 480 мг в/в каждые 4 недели (после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии)
пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 недель (после 2-х и более линии терапии)
темозоломид 200 мг/м ² Д1–5 внутрь каждые 28 дней (в т. ч. возможно при метастатическом поражении головного мозга)

¹ При использовании доцетаксела в дозе 100 мг/м² требуется профилактическое назначение Г-КСФ.

Оценка эффекта осуществляется после каждых 2 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика МРЛ связана с отказом от курения.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В случае достижения полного регресса при локальной или распространенной стадии болезни после профилактического облучения головного мозга наблюдение осуществляется следующим образом:

- локальная стадия — осмотр, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием каждые 3 месяца в течение 1–2 лет, далее каждые 6 месяцев в течение 3-го года наблюдения и далее ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ/КТ не рекомендуется.
- распространенная стадия — осмотр, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга каждые 2 месяца в течение 1-го года, далее каждые 3–4 ме-

сяца в течение 2–3-го года наблюдения, далее каждые 6 месяцев в течение 4–5-го года наблюдения и далее ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ/КТ не рекомендуется.

В случае достижения полного регресса опухоли появление очагов в легких следует расценивать как возможное новое новообразование, требующее проведения диагностических процедур, указанных в разделе «Диагностика».

В случае достижения стабилизации процесса при локальной или распространенной стадии болезни профилактическое облучение головного мозга не показано. Наблюдение осуществляется следующим образом:

- локальная стадия — осмотр, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга каждые 3 месяца в течение 1–2 лет, далее каждые 6 месяцев в течение 3-го года наблюдения и далее ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ/КТ не рекомендуется;
- распространенная стадия — осмотр, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, МРТ головного мозга каждые 2 месяца в течение 1-го года, далее каждые 3–4 месяца в течение 2–3-го года наблюдения, далее каждые 6 месяцев в течение 4–5-го года наблюдения и далее ежегодно; рутинное выполнение ПЭТ/КТ не рекомендуется.