

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО

## **ДИАГНОСТИКА**

Диагноз устанавливается на основании морфологического исследования, материал для которого получен при биопсии или аспирате из первичной опухоли или метастатического очага (или экссудата), предпочтительна гистологическая (возможна и цитологическая) верификация диагноза. Следует стремиться к уточнению морфологической формы рака лёгкого – аденокарцинома/плоскоклеточный, в том числе с использованием иммуногистохимического исследования (ТТФИ – аденокарцинома, P63/P40 – плоскоклеточный рак).

Для назначения химиотерапии больным немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) необходимо морфологическое подтверждение диагноза и определение варианта опухоли. Возможность проведения химиотерапии зависит от объективного состояния больного, распространенности процесса, наличия и выраженности сопутствующей патологии.

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе смешанного – адено-плоскоклеточного) рака рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR (18-й, 19-й и 21-й экзоны) и транслокации гена ALK. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случаях плоскоклеточного рака или при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых больных.

Обследование пациента включает:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ кров;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- электрокардиография;
- компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки;
- фибробронхоскопия;

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (КТ выполняется для уточнения изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидная диагностика костей скелета;
- КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (ПЭТ/КТ выполняется для оценки распространенности опухолевого процесса, связи опухоли с окружающими тканями, метаболической активности опухолевых очагов).

## **ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ НМРЛ**

### **IA, B СТАДИИ**

Адьювантная химиотерапия не проводится.

Паллиативную химиотерапию (см. ниже) применяют как самостоятельный вариант лечения (при отсутствии противопоказаний) в случаях невозможности проведения хирургического или лучевого лечения (см. Лекарственное лечение больных IV стадией).

### **II-IIIА СТАДИИ**

Адьювантная химиотерапия после радикальных операций показана, так как улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость. При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения проводится химиолучевая терапия или лучевая терапия, или химиотерапия.

Адьювантную химиотерапию начинают проводить не позднее 8 недель или ранее после операции и восстановления пациента (ECOG 0-1) от оперативного вмешательства, она включает в себя 3-4 цикла лечения. Для адьювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3-го поколения или этопозида. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорельбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплоскоклеточном раке лёгкого оправдано применение режима пеметрексед + цисплатин. При противопоказаниях к применению цисплатина можно использовать карбоплатин.

При исходно нерезектабельной опухоли на первом этапе проводится одновременная химиолучевая терапия с последующими 3-4 консолидирующими курсами химиотерапии.

Одновременная химиолучевая терапия показана больным с ECOG 0-1, при ECOG-2 предпочтительнее последовательное использование двух методов.

Неoadъювантная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов с IIIA-N2 стадией болезни в качестве этапа комбинированного лечения.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения) (см. Лекарственное лечение больных IV стадией).

### **Наблюдение после радикального лечения при начальных стадиях НМРЛ**

Наблюдение пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения НМРЛ следует проводить каждые 6 месяцев в течение первых двух лет, а затем ежегодно с оценкой физического состояния и выполнением компьютерной томографии.

### **Режимы адъювантной и неoadъювантной химиотерапии НМРЛ**

- Цисплатин 75-80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, винорелбин 25-30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75-80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75-80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й и 3-й день 28-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, карбоплатин AUC=6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла, до 4 циклов лечения.

## **IIIВ СТАДИЯ**

Химиолучевая терапия является стандартным подходом при лечении больных НМРЛ с местнораспространенной, неоперабельной III стадией.

Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако, более токсична. Проводится больным с ECOG 0-1, при ECOG 2 предпочтительнее последовательное применение химио- и лучевой терапии. Планируемая суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цис/карбоплатина в еженедельном режиме. Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией.

**Таблица 1. Режимы, часто применяемые в лечении IIIA, B стадии немелкоклеточного рака лёгкого в комбинации с лучевой терапией.**

Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в Карбоплатин АUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в Цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в Цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в Карбоплатин АUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в

При противопоказаниях к химиолучевому лечению проводится системная химиотерапия по принятым схемам (см. Лекарственное лечение больных IV стадией).

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ IV СТАДИЕЙ

Гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами при выборе варианта лечения.

### ХИМИОТЕРАПИЯ I ЛИНИИ

- Лечение больных IV стадией немелкоклеточного рака лёгкого следует расценивать только как паллиативное. Двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, таксанами и пеметрекседом увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и эффективно контролируют симптомы болезни.
- Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином.
- Неплатиновые комбинации могут быть использованы в том случае, если назначение производных платины противопоказано.
- Бевацизумаб (только неплоскоклеточный рак), назначенный больным в удовлетворительном состоянии (и без кровохаркания) в сочетании с химиотерапией, применяется до прогрессирования процесса.
- У пациентов с наличием мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в 19-м и/или 21-м экзонах в качестве терапии I линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб). При отсутствии активирующих мутаций/транслокаций молекулярно-направленная терапия (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) не показана.

- У пациентов с транслокацией гена ALK (метод диагностики – FISH, ИГХ, RT-PCR) в качестве I линии лечения показан кризотиниб.
- Молекулярно-направленная терапия может быть назначена ослабленным больным (ECOG 3-4), имеющим в опухоли молекулярную мишень для ее применения.
- Для пожилых пациентов или больных с ECOG 2 рекомендовано использование монотерапии одним из препаратов (винорелбин, пеметрексед, гемцитабин).
- У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проводятся 4-6 курсов химиотерапии с последующим динамическим наблюдением (обследование каждые 2 месяца).
- Оценка эффективности лечения проводится каждые 2-3 курса химиотерапии.
- В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначаются бисфосфонаты, при угрозе перелома либо с обезболивающей целью проводится паллиативная лучевая терапия.

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может использоваться поддерживающая терапия до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

### **Оптимальный объем химиотерапии**

Лечение назначается с учетом предиктивных и прогностических факторов. У больных неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе проводится генетический анализ для определения наличия мутаций EGFR (19-й и 21-й экзоны) и транслокация ALK. При наличии мутации EGFR больным в I линии назначают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – эрлотиниб или gefитиниб. При наличии транслокации ALK больным (предпочтительно в I линии) назначают кризотиниб. Если мутации не обнаружены, проводится химиотерапия, предпочтителен режим пеметрексед + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин с или без бевацизумаба.

Молекулярно-направленная (таргетная) терапия должна продолжаться непрерывно до появления признаков прогрессирования процесса. Однако при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, напр. в головном мозге) оправдано и возможно продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназы с одновременной лучевой терапией (в т.ч. стереотаксической лучевой терапией или радиохирургией) или в сочетании с оперативным удалением солитарного очага.

### **Поддерживающая терапия**

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может быть назначена поддерживающая терапия пеметрекседом или эрлотинибом. В качестве поддерживающей терапии может быть выбран бевацизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с пеметрекседом или гемцитабином в том случае, если данные препараты входили в схему лечения.

**Таблица 4. Активные режимы химиотерапии НМРЛ.**

<p>этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни в/в;                  цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в/в;                  каждые 3 недели</p>
<p>винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни в/в;                  цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в/в;                  каждые 3 недели</p>
<p>винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в;                  каждые 4 недели</p>
<p>этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й дни в/в;                  карбоплатин АUC-5 в 1-й день в/в;                  каждые 3 недели</p>
<p>паклитаксел 175-200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;                  карбоплатин АUC 5-6 в 1-й день;                  каждые 3 недели</p>
<p>гемцитабин 1000-1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни;                  цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;                  каждые 3 недели</p>
<p>пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> 1-й день;                  цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>;                  каждые 3 недели с премедикацией фолиевой кислотой и вит. В12 за 5-7 дней до начала курса</p>
<p>паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;                  цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;                  каждые 3 недели</p>
<p>доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;                  каждые 3 недели</p>
<p>пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;                  каждые 3 недели</p>

## ХИМИОТЕРАПИЯ II ЛИНИИ

- Химиотерапия II линии уменьшает симптоматику, обусловленную основным заболеванием, и увеличивает продолжительность жизни отдельных больных.
- II линия химиотерапии должна назначаться только при прогрессировании опухолевого процесса.
- Для пациентов с известными активирующими мутациями в опухоли (EGFR, ALK), не получавших молекулярно-направленного лечения в I линии, следует в первую очередь рассмотреть возможность его применения во II линии терапии.
- Препараты, рекомендованные к применению:
  - доцетаксел;
  - пеметрексед (при неплоскоклеточном НМРЛ);
  - гемцитабин;
  - эрлотиниб;

- гефитиниб (при неплоскоклеточном НМРЛ);
- афатиниб (при мутации EGFR, если ранее не применялся);
- кризотиниб (при транслокации ALK, если ранее не применялся).
- Возможно использование одной из платиновых комбинаций (при ECOG 0-1) в случае, если в I линии лечения применялись ингибиторы тирозинкиназы EGFR или кризотиниб и монотерапия гемцитабином или винорельбином (при ECOG 2).
- У пациентов, получавших в I линии ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб), в случае прогрессирования опухолевого процесса, сопровождающегося клиническими симптомами, возможно использование одной из платиновых комбинаций на фоне продолжения приема ингибиторов тирозинкиназ EGFR в прерывистом режиме. При бессимптомном прогрессировании допустимо продолжение монотерапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR.

### **Паллиативная лучевая терапия**

Используется на любых этапах заболевания для локального контроля солитарных метастазов для симптоматического лечения (болевого синдром, кровохаркание, обструкция).

### **Метастазы в головной мозг**

Частое проявление прогрессирования рака лёгкого, в основном, аденокарциномы (до 30%). При выявлении одиночных солитарных метастазов малого размера (менее 30 мм) возможно локальное лечение: оперативное удаление и/или лучевая терапия (на весь головной мозг РОД=2,5–3Гр, СОД=30) и/или стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургическое лечение. Симптомные метастазы в головной мозг могут быть показанием к нейрохирургическому лечению на первом этапе с последующей химиолучевой терапией. Высокие дозы глюкокортикоидов (дексаметазон до 24 мг/сутки) – обязательный компонент симптоматического лечения, направленного на уменьшение проявлений отека вещества мозга; при неэффективности глюкокортикоидов в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы неэффективно, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

При несимптомном метастатическом поражении вещества мозга лечение может быть начато с применения системной химиотерапии.

Развитие метастазов в головном мозге на фоне эффективной таргетной терапии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) может свидетельствовать об особенностях фармакокинетики препаратов – плохой проницаемости через гематоэнцефалический барьер; целесообразно проведение лучевой терапии на головной мозг и продолжение таргетного лечения.

## АЛГОРИТМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО





