

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**Коллектив авторов:** Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-32-48

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, неплоскоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, мутация EGFR, транслокация ALK, ROS1

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) по системе TNM (8-е издание, 2017 г.) представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Стадирование рака легкого

Стадия	T	N	M
окулярная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, 2a, b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c, 2a, b T3 T4	N2 N1 N0-1	M0 M0 M0
IIIB	T1a-c, 2a, b T3, T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0

**Цитирование:** Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 32–48.

IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

## 2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НМРЛ основывается на данных анамнеза, осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении, установленном на основании морфологического исследования, материал для которого получен при биопсии или аспирате из первичной опухоли или метастатического очага (или экссудата). Предпочтительна гистологическая (допускается цитологическая) верификация диагноза. Следует стремиться к уточнению морфологической формы рака легкого: аденокарцинома / плоскоклеточный / крупноклеточный, при возможности с использованием ИГХ исследования.

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR (19–21 экзоны), транслокации ALK, транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случаях плоскоклеточного рака или при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых больных (<50 лет). С учетом гетерогенности опухолей и появления новых мутаций следует иметь ввиду целесообразность повторных биопсий с целью изменения лечебной тактики. Для назначения иммунотерапии пембролизумабом необходимо исследование экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками валидированным методом.

В редких ситуациях отсутствия гистологического материала и невозможности его получения при наличии веских подтверждений опухолевой природы (например, хирургическое лечение в анамнезе с гистологическим подтверждением и последующей утерей гистологических препаратов), имеющегося неоперабельного заболевания возможно выполнение молекулярно-генетического исследования циркулирующей опухолевой ДНК. Негативный результат циркулирующей опухолевой ДНК при молекулярно-генетическом исследовании не позволяет исключить наличие активирующих мутаций у 22% пациентов.

Возможность лекарственного лечения зависит от объективного состояния больного, распространенности процесса, наличия и выраженности сопутствующей патологии.

Обследование больного включает:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови;
- коагулограмму;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- R-графию органов грудной клетки, оптимально — КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием;
- ФБС;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, шейно-надключичных зон (КТ выполняется для уточнения характера изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета с R-логическим контролем выявленных изменений;
- КТ/MPT головного мозга с контрастным усилением;
- биопсию опухоли с определением морфологического типа НМРЛ;
- в отдельных случаях показана ПЭТ/КТ;
- при подозрении на N2 необходима морфологическая верификация (трансбронхиальная/трансэзофагеальная пункция, медиастиноскопия, торакоскопия); при невозможности получения биопсийного материала показана ПЭТ/КТ для оценки распространенности опухолевого процесса;
- молекулярно-генетическое исследование и определение биомаркеров в опухоли: наличие активирующих мутаций EGFR, транслокации гена ALK, транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E, экспрессии PD-L1;
- для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами 1 и 2 поколений показано выполнение повторных биопсий с определением вторичной мутации резистентности T790M с помощью молекулярно-генетического исследования;
- с целью определения возможных вариантов таргетной терапии у больных с генетическими изменениями и определения частоты данных изменений в Российской популяции рекомендуется после молекулярно-генетического исследования и определения экспрессии PD-L1 тестирование на MET амплификацию или мутацию в 14 экзоне, RET реаранжировку, мутацию HER2 и KRAS.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Лечение больных немелкоклеточным раком легкого

Основным методом лечения рака легкого является хирургический. Объем операции определяется распространенностью опухолевого процесса, гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента. Радикальную операцию удается выполнить только у 10–20% всех заболевших. 5-летняя выживаемость при всех формах рака легкого составляет 20–25%.

При карциноидных опухолях, хирургический метод является основным. Карциноидные опухоли, особенно типичные его формы, обладают менее агрессивным местным инфильтративным ростом и отдаленным метастазированием, чем другие, чаще встречающиеся, формы немелкоклеточного рака — плоскоклеточного и железистого. Карциноиды развиваются чаще в крупных бронхах первого, второго и третьего порядка и характеризуются преимущественным экзофитным, внутрисветовым ростом, без распространения опухоли по стенке бронха, что позволяет чаще выполнять органосохраняющие радикальные операции в объеме лоб-, билобэктомии с использованием резекции и реконструкции бронхов и трахеи или изолированные радикальные резекции бронхов, трахеи и её бифуркации с сохранением функции всего легкого. Эндоскопическое, эндобронхиальное удаление карциноидных опухолей могут быть применимы у больных без прорастания всей стенки бронха, у которых по тем или иным причинам нельзя провести радикальную резекцию легкого и бронха открытым или торакоскопическим доступом. При обследовании до операции всегда сложно установить истинную глубину поражения опухолью стенки бронха.

### 3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIA стадиями НМРЛ

Пациенты с НМРЛ 0–IIIA клинической стадии считаются операбельными с учетом функциональных показателей. При полноценном предоперационном обследовании доля пациентов, признанных интраоперационно не резектабельным, не превышает 5–10%.

Пациентам с НМРЛ 0–IIIA стадии рекомендуется хирургический метод лечения при условии соблюдения требований к радикальной операции. Стандартный объем операции включает анатомическую резекцию легкого (лобэктомия, билобэктомия) с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. Торакоскопические операции при клинической I стадии рака легкого могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами.

Больным с I стадией адьювантная ХТ и ЛТ не рекомендована.

Больным со IIa стадией для группы высокого риска (опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст моложе 75 лет) и большей стадией рекомендована адьювантная терапия.

Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения рекомендуется радикальная ЛТ.

При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется ХЛТ или ЛТ или ХТ.

Пациентам с НМРЛ II (N1) стадии рекомендована адьювантная лекарственная противоопухолевая терапия. Предоперационное противоопухолевое лечение у данной группы пациентов не рекомендовано.

При T1-2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения возможно проведение стереотаксической гипофракционной радиотерапии с использованием рупных доз за фракцию (РОД 10–18Гр, СОД (50–54). Лечение проводится с использованием методик контроля над дыханием.

Проведение ЛТ терапии рекомендуется при нерадикальной операции (R+), так как уменьшает риск рецидива.

При исходно не резектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) при IIIA стадии заболевания на первом этапе рекомендуется одновременная ХЛТ; при состоянии по шкале ECOG 2 балла предпочтительнее последовательное использование двух методов.

Пациенты с клинической IIIA стадией считаются условно операбельными, им рекомендовано комбинированное лечение с применением ХТ (хирургическое + адьювантная ХТ).

Неoadьювантная ХТ (2–4 курса) рекомендуется пациентам с IIIA стадией с N2 (доказанная морфологически или при ПЭТ/КТ) в качестве этапа комбинированного лечения. Операцию рекомендуется выполнять в сроки от 3 до 8 нед. от последнего введения химиопрепаратов.

Адьювантная ХТ и ЛТ терапия рекомендуются во всех случаях N2+ при отсутствии противопоказаний.

Послеоперационная ЛТ показана также при R+. Следует учитывать ослабленное состояние пациентов после операции.

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого представлены в табл. 2 и 3.

**Таблица 2.** Рекомендуемые режимы адьювантной и неoadьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого

Цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, винорелбин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, винорелбин 25–30 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, эпопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, гемцитабин 1000–1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
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, каждые 3 нед., 4 цикла
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 день, каждые 3 нед., 4 цикла (для непло-склеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12
Карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день, паклитаксел 175–200 мг/м <sup>2</sup> в 1 день, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день, пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла (для непло-склеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12

### 3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIIВ стадией НМРЛ

При IIIВ стадии НМРЛ на первом этапе рекомендуется одновременная ХЛТ. Планируемая СОД должна быть не менее 60 Гр. Одновременная ХЛТ дает лучшие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с НМРЛ IIIВ стадии, однако она более токсична и рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл). При состоянии по шкале ECOG 2 рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Порядок проведения методов лечения определяется индивидуально, на основании клинических показаний и противопоказаний.

Дистанционная ЛТ:

Первичная опухоль, пораженные лимфатические узлы

Конформная ЛТ РОД 2 Гр, СОД 60-66Гр (КТ, ПЭТ)

Регионарные лимфатические узлы

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40–45 Гр (КТ, ПЭТ)

**Таблица 3.** Режимы химиотерапии, часто применяемые в лечении IIIА, IIIВ стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией

Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5 в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 3–4 курса
Этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75–80 мг/м <sup>2</sup> (или карбоплатин АUC5) в/в в 1-й день каждые 3 нед. 3–4 курса
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> или карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Этопозид 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–5-й дни, 29–33-й дни + цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 29-й, 36-й дни одновременно с ЛТ
Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин АUC-2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни одновременно с ЛТ + 2 курса консолидирующей ХТ (паклитаксел 175–200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день, интервал 3 нед.

После завершения ХЛТ больным, не имеющим признаков прогрессирования болезни (обследование может быть проведено непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом 10 мг/кг в/в 60-минутная инфузия каждые 2 нед. в течение не менее 12 мес. или до прогрессирования или до развития непереносимой токсичности.

При противопоказаниях к ХЛТ рекомендуется проводить системную ХТ (см. раздел 3.1.3.1).

### 3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией НМРЛ

Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительность жизни, улучшение ее качества за счет эффективного контроля симптомов болезни. Раннее начало противоопухолевой, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни.

Рекомендуется назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов (табл. 4).

При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (преимущественно в 19 и 21 экзонах) или транслокаций ALK, ROSI, мутации BRAF рекомендуется назначение таргетной терапии (см. раздел 3.1.3.4).

При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений рекомендуется ХТ или химиоиммунотерапия в зависимости от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях с учетом уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками (см. раздел 3.1.3.1).

### 3.1.3.1. Лекарственная терапия первой линии при IV стадии НМРЛ

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии при IV стадии НМРЛ представлены в табл. 4.

**Таблица 4.** Рекомендуемые режимы лекарственной терапии 1 линии НМРЛ IV стадии

Этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни в/в + цисплатин 75–80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + карбоплатин АUC-5 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Винорелбин 25–30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75–80 в/в мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед.
Паклитаксел 175–200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ± бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме)
Гемцитабин 1000–1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин АUC5 в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в (или карбоплатин АUC 5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. В12 за 5–7 дней до начала курса ± бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме)
Винорелбин 25–30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 нед.
Гемцитабин 1000–1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. В12 за 5–7 дней до начала курса (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Пембролизумаб 200 мг в/в в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 в ≥50% опухолевых клеток длительно (до 2-х лет) при НМРЛ без активирующих мутаций
Пембролизумаб 200 мг в/в в 30-минутная инфузия + пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> (карбоплатин АUC 5) в/в в 1 раз в 3 нед. 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2-х лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций
Пембролизумаб 200 мг + паклитаксел — 200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин АUC6 в 1-й день каждые 3 недели. Х 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумабом до 2-х лет) при плоскоклеточном НМРЛ
Пембролизумаб 200 мг в/в в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 в ≥1% опухолевых клеток длительно (до 2-х лет) при НМРЛ без активирующих мутаций
Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м <sup>2</sup> в/в (для пациентов азиатской национальности — 175 мг/м <sup>2</sup> ) + карбоплатин АUC 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). В случае клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию

Гефитиниб по 250 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Эрлотиниб по 150 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Афатиниб 40 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Осимертиниб по 80 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности
Кризотиниб по 250 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно при транслокации ALK и ROS1 до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии терапии
Церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в первой линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости
Алектиниб 600 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости
BRAF/MEK ингибиторы: дабрафениб по 150 мг 2 раза/сут. внутрь и траметиниб 2 мг/сут. внутрь; оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E)

<sup>1</sup> Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином.

Рекомендуется у пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проведение 4 курсов комбинированной платиносодержащей ХТ, в случае нарастающего объективного эффекта количество курсов может быть увеличено до 6. Оценку эффективности лечения рекомендуется проводить после каждых 2 курсов ХТ в сроки около 2 нед. от первого дня четного курса.

Неплатиновые комбинации рекомендуется использовать в том случае, если назначение производных платины противопоказано.

Бевацизумаб рекомендуется назначать в сочетании с ХТ только пациентам неплоскоклеточным НМРЛ в удовлетворительном состоянии, не имеющим противопоказаний для его введения (распад опухоли, кровохарканье, сопутствующая патология). После окончания ХТ при контроле над ростом опухоли и удовлетворительной переносимости бевацизумаб можно продолжить в качестве поддерживающей терапии и применять до прогрессирования болезни.

При стабилизации или частичном/полном регрессе опухоли после 4–6 курсов лечения при хорошей переносимости рекомендуется проведение поддерживающей терапии. В качестве поддерживающей терапии при неплоскоклеточном НМРЛ рекомендуется применение пеметрекседа или бевацизумаба или их комбинации, если эти препараты входили в схему лечения.

Для лечения пожилых пациентов или пациентов, состояние которых оценивается по шкале ECOG 2 балла, в качестве минимального варианта лечения может быть рекомендована монокимиотерапия этопозидом, винорелбином внутрь или в/в, пеметрекседом (неплоскоклеточный НМРЛ), таксанами, гемци-



табином или моно-иммунотерапия пембролизумабом при уровне экспрессии PD-L1 > 50%, PD-L1 > 1%, если не переносима ХТ, или комбинация этих препаратов с производными платины (предпочтительно с карбоплатином) — оптимальный вариант.

В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) рекомендуется назначать бисфосфонаты или деносумаб (оптимально); при угрозе перелома либо с обезболивающей целью рекомендуется паллиативная ЛТ.

Рекомендуется проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, Р-графия, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия скелета) проявлений опухолевого процесса для контроля эффективности лечения до начала лечения и далее 1 раз в 1,5–3 мес. с учетом клинических показаний. Представляется целесообразным применять один и тот же метод оценки, использованный до начала лечения.

### 3.1.3.2. Иммуноterapia диссеминированного НМРЛ

Новым направлением в лекарственном лечении больных диссеминированным НМРЛ является иммуноterapia, в частности — ингибиторы контрольных точек иммунного надзора.

Рекомендуется в качестве иммунотерапии I линии при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq$  50% опухолевых клеток, оцененный АТ 22С3, анти-PD-1 МКА пембролизумаб 200 мг в/в 30 мин. каждые 3 нед.

При непереносимости ХТ в качестве иммунотерапии I линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq$  1% опухолевых клеток при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 рекомендуется анти-PD-1 МКА пембролизумаб 200 мг в/в 30 мин. каждые 3 нед.

Рекомендуется комбинированная иммуноterapia + ХТ у больных распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 с использованием одного из двух режимов:

- 1) Пембролизумаб 200 мг в/в + пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в (карбоплатин АUC 5 в/в) 1 раз в 3 нед. 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2-х лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций;
- 2) Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин АUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). Перед началом данной комбинации пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию.

Больным распространенным плоскоклеточным раком легкого с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована комбинированная иммунотерапия + ХТ в режиме пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АУС6 в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2-х лет).

### 3.1.3.3. Лекарственная терапия второй линии при IV стадии НМРЛ

Вторая линия химиотерапии рекомендуется к назначению только при прогрессировании опухолевого процесса. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное влияние на качество жизни с учетом сопутствующих заболеваний. Химиотерапия второй линии может уменьшать выраженность симптомов рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов.

Предпочтительным после первой линии платино-содержащей (или моно-) ХТ является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-(L) 1 МКА, если они не назначались в первой линии — ниволумаба или атезолизумаба (независимо от уровня PD-L1) или пембролизумаба с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$  опухолевых клеток. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета возрастает (по сравнению с ХТ) с увеличением уровня экспрессии. Повторное назначение препаратов этого класса возможно во второй-третьей линиях, если первая линия иммунотерапии была завершена без признаков прогрессирования опухоли и/или без непереносимой токсичности. Лечение проводится непрерывно до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Рекомендуется ниволумаб у больных плоскоклеточным и неплюскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 60-минутная инфузия в одном из трех дозовых режимов:

- ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед.
- ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед.
- ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед.

Пембролизумаб рекомендуется в дозе 200 мг в/в каждые 3 нед. у больных с плоскоклеточным и неплюскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в  $\geq 1\%$  опухолевых клеток.

Атезолизумаб рекомендуется для лечения больных плоскоклеточным и неплюскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1. (64) в одном из трех дозовых режимов:

- атезолизумаб 1200 мг в/в каждые 3 нед.
- атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 нед.,
- атезолизумаб 1680 мг в/в каждые 4 нед.

У пациентов с аденокарциномой с прогрессированием в течение 6 мес. от начала ХТ первой линии предпочтительным является назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + нинтеданиб 200 мг внутрь 2 раза /сут. со 2-го по 21-й

дни; цикл 21 день. В отдельных случаях при отмене доцетаксела из-за побочных эффектов возможно продолжить нинтеданиб в монотерапии до прогрессирования (только в случае объективного ответа или стабилизации болезни).

Возможно назначение платиновых комбинаций пациентам в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) с НМРЛ без активирующих мутаций при длительном интервале без прогрессирования после первой платино-содержащей линии лечения.

Рекомендуется монотерапия пеметрекседом, доцетакселом, гемцитабином, винорелбином или иммунотерапия ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG 2 балла) до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в первой линии.

Назначение третьей и последующих линий терапии рекомендовано пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0-1балл) при наличии не использованных ранее опций терапии с принципиально другим механизмом противоопухолевого эффекта.

Эрлотиниб или афатиниб могут быть рекомендованы пациентам без активирующих мутаций в гене EGFR, если имеются противопоказания для иммуно- и ХТ.

#### **3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия НМРЛ IV стадии: EGFR+, ALK/ROS1+, BRAF (+)**

Рекомендуется молекулярно-направленная терапия всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень для ее применения. Молекулярно-направленная (таргетная) терапия проводится непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако, при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например, в головном мозге) рекомендуется продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или на весь объем головного мозга) или хирургическим удалением солитарного очага.

Обследование с целью контроля эффективности лечения рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес. или по клиническим показаниям.

Рекомендуются для пациентов с мутациями гена EGFR в 19 или 21 экзонах в качестве терапии первой линии ингибиторы тирозинкиназы EGFR гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб. Осимертиниб по сравнению с ТКИ первого поколения улучшает общую выживаемость.

Назначение афатиниба при делеции в 19 экзоне гена EGFR в первой линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с ХТ.

Афатиниб и осимертиниб являются препаратами выбора при редких мутациях в гене EGFR в том числе в 18 и некоторых вариантах мутаций 20 экзона.

Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ первой линии, ХТ рекомендуется завершить (при эффективности — после 4 курсов) и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR.

При системном прогрессировании на фоне первой линии таргетной терапии рекомендуется оценить возможность ребиопсии или исследование плазмы с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей

тактики лечения. При выявлении мутации EGFR T790M рекомендовано назначение осимертиниба.

В качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба, а также при отсутствии мутации T790M) рекомендуется ХТ с включение платино-содержащих дуплетов (см. раздел 3.1.3.1) или химиоиммунотерапии по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

У пациентов с активирующими мутациями EGFR назначение во второй линии ингибиторов контрольных точек иммунитета не увеличивает общую выживаемость по сравнению с доцетакселом, однако эти данные получены из подгрупповых анализов, включавших небольшое количество пациентов; иммунотерапия препаратами анти-PD-1 не уступает по эффективности монотерапии доцетакселом имеет преимущества по переносимости в этой подгруппе. Таким образом, ингибиторы контрольных точек иммунитета могут быть рекомендованы в третьей-четвертой линиях терапии.

При выявлении транслокации ALK в качестве первой линии лечения НМРЛ рекомендуется один из трех препаратов: алектиниб или церитиниб или кризотиниб. Лечение проводится до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности

- кризотиниб по 250 мг внутрь 2 раза/сут.
- алектиниб 600 мг внутрь 2 раза/сут. или
- церитиниб 450 мг/сут. внутрь

При выявлении транслокации ALK после начала первой линии ХТ рекомендовано завершить запланированный объем лечения (при отсутствии прогрессирования) и перейти на таргетную терапию. У пациентов с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом оптимальной является вторая линия таргетной терапии церитинибом или алектинибом. В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. Если в первой линии применялся церитиниб, показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м<sup>2</sup>) + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности или алектиниб.

Рекомендована таргетная терапия кризотинибом при выявлении транслокации в гене ROS1. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ или таргетная терапия ROS1-ингибиторами последующих поколений.

При мутации BRAF V600E возможным режимом первой линии является комбинация BRAF/МЕК ингибиторов дабрафениба 150 мг внутрь 2 раза/сут. ежедневно и траметиниба 2 мг/сут. внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении мутации BRAF V600E после начала первой линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно назначить таргетную терапию.

В отдельных случаях при невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном НМРЛ может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия эрлотинибом. При эффективности/стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

### 3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг

Это частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном — аденокарциномы (до 30%). Рекомендуется локальное лечение при выявлении в головном мозге единичных метастазов без выраженных клинических проявлений: оперативное удаление и/или стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия. Добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем головного мозга улучшает интракраниальный контроль. При множественном церебральном метастатическом поражении рекомендуется ЛТ всего объема головного мозга (РОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр, СОД 30 Гр).

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с высоким (более 50%) уровнем экспрессии PD-L1 в I линии терапии рекомендуется применение пембролизумаба.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с активирующими мутациями EGFR, транслокации ALK, ROS-1 рекомендуется начинать лечение с ингибиторов тирозинкиназ.

Осимертиниб, алектиниб, церитиниб обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ 1-го поколения при классических мутациях в первой линии терапии. Афатиниб продемонстрировал эффективность, в том числе, при редких мутациях EGFR с метастазами в головном мозге.

При симптомных метастазах в головном мозге рекомендуется назначение высоких доз ГКС (дексаметазон до 24 мг/сут.) для уменьшения отека вещества мозга; при неэффективности ГКС в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы не рекомендуется; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

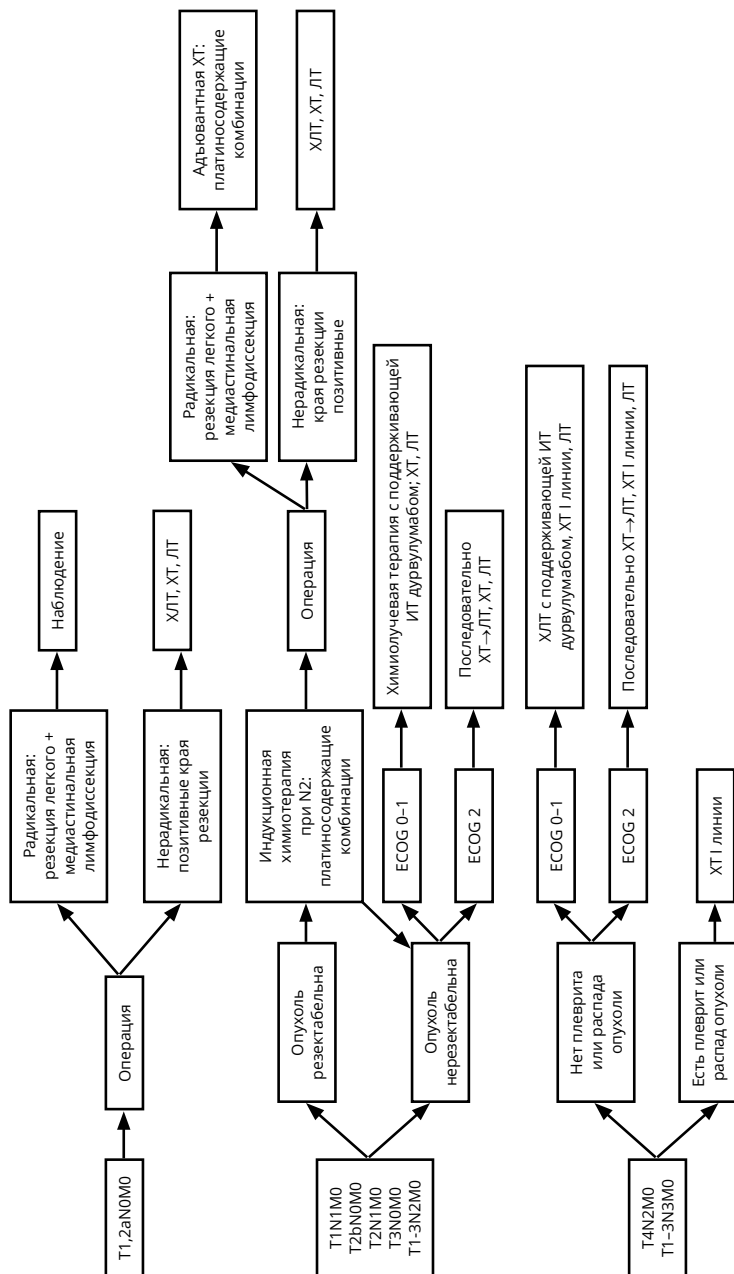
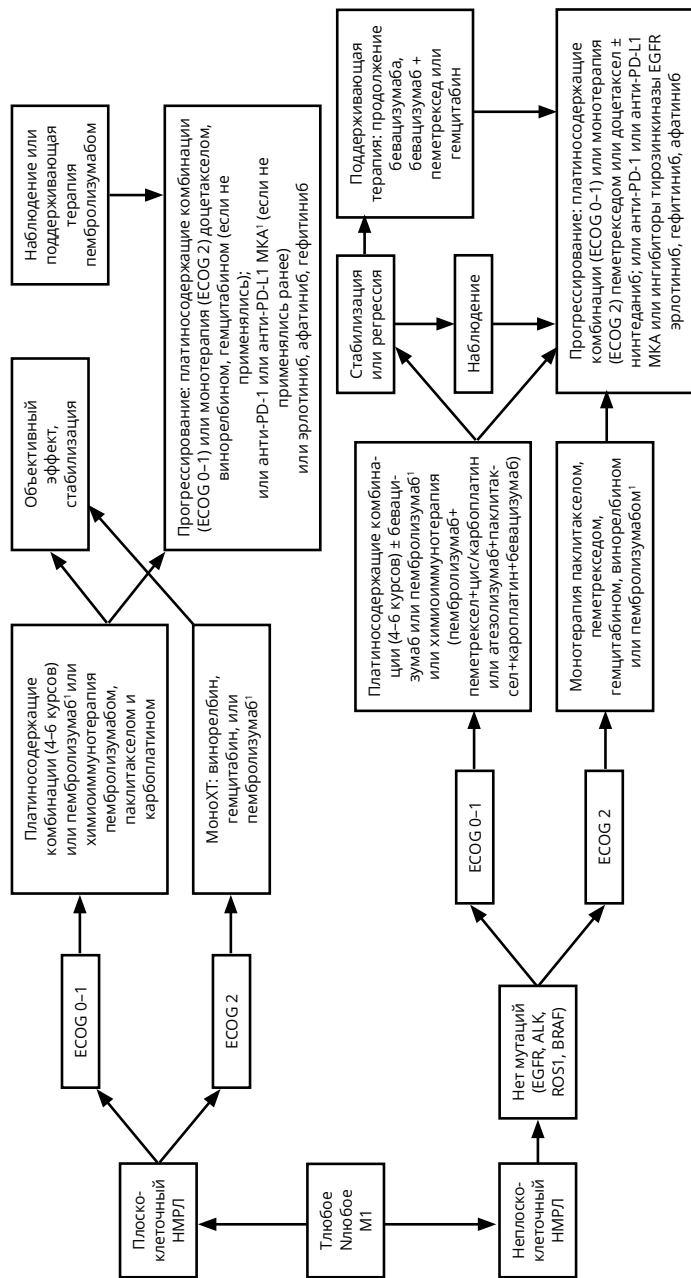
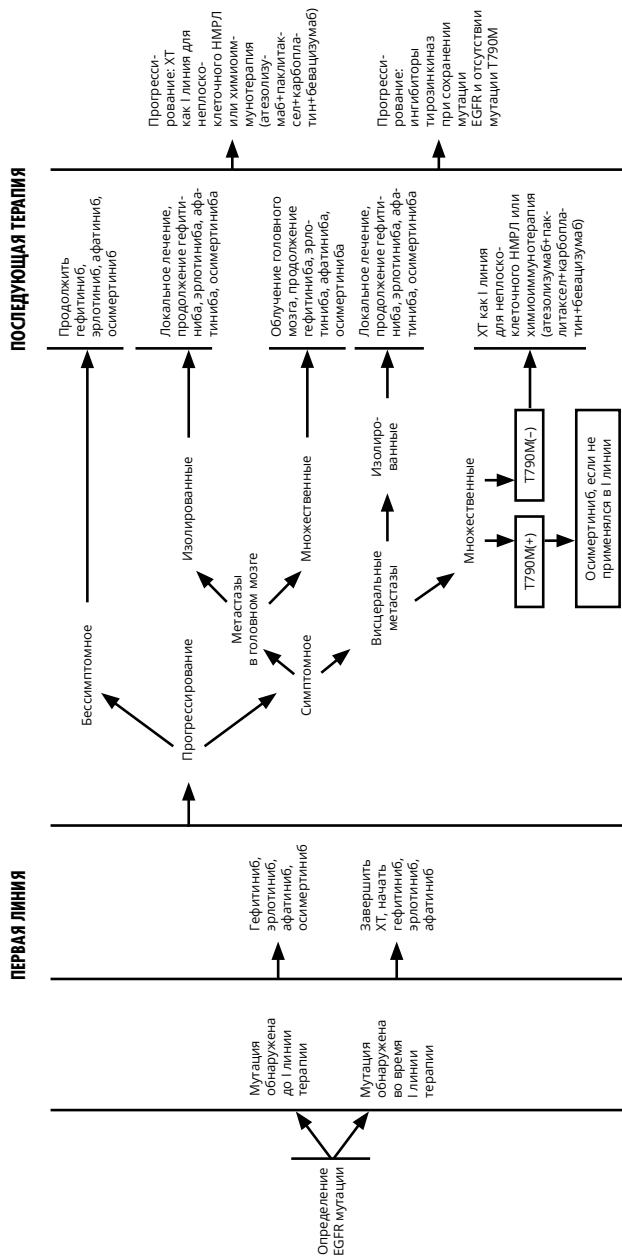


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака лёгкого I–III стадий.



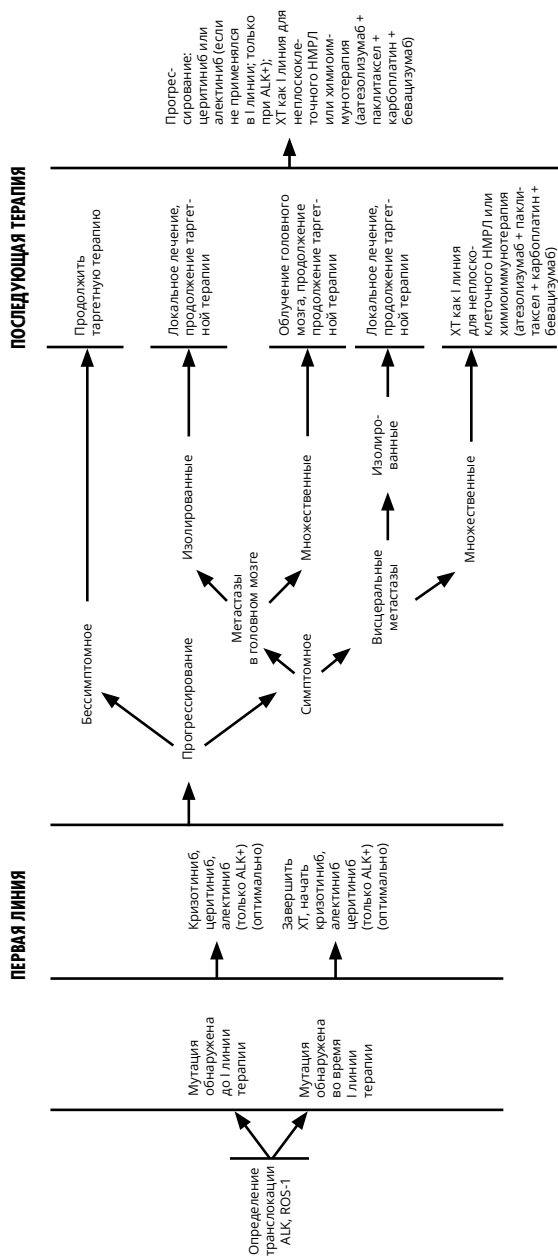
**Рисунок 2.** Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака лёгкого IV стадии.  
 Для назначения в I линии анти-PD-1 моноклонального антитела пембролизумаба определяемая валидированным тестом экспрессия PD-L1 должна быть ≥50% (при непереносимости XT- >1%), во 2-й линии — ≥1%, вводимая 1 раз в 3 недели доза пембролизумаба в I линии терапии составляет 200 мг, во II линии — 2 мг/кг веса



Периодичность обследования — каждые 3 мес. или по клиническим показаниям

**Рисунок 3.** Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака лёгкого IV стадии при EGFR (+) мутации.





Периодичность обследования — каждые 3 месяца или по клиническим показаниям.

**Рисунок 4.** Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака лёгкого IV стадии при транслокации ALK, ROS-1.