

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Коллектив авторов: Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В., Сакаева Д. Д.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-22-33

Ключевые слова: НМРЛ, аденокарцинома, неплоскоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, мутация EGFR, транслокация ALK, ROS1.

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 легкого – аденокарцинома/плоскоклеточный, в том числе с использованием иммуногистохимического исследования.

Для назначения химиотерапии больным немелкоклеточным раком легкого (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 диморфного) рака рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR (19-й и 21-й экзоны) и транслокации ALK, ROS1. 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

Минимальный объем:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- электрокардиография;
- рентгенографическое исследование или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки;
- фибробронхоскопия;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, шейно-надключичных зон (КТ выполняется для уточнения изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета с рентген-контролем выявленных изменений;
- КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением по направлению невролога.

Оптимальный объем:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- электрокардиография;
- фибробронхоскопия;
- радионуклидная диагностика костей скелета или ПЭТ;
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением или ПЭТ/КТ;
- МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- при подозрении на N2 – морфологическая верификация (трансбронхиальная/трансэзофагеальная пункция, медиастиноскопия, торакоскопия); при невозможности получения биопсийного материала – ПЭТ/КТ;
- ПЭТ/КТ выполняется для оценки распространенности опухолевого процесса.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ

Адьювантная терапия

После радикальных операций, начиная с НМРЛ стадии IV, показано проведение адьювантной химиотерапии (ХТ), которая улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость. Адьювантную ХТ начинают не позднее 8 недель после операции при восстановлении пациента (ECOG 0–I). Могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорелбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплоскоклеточном НМРЛ оправдано применение режима пеметрексед + цисплатин. При противопоказаниях к назначению цисплатина можно использовать карбоплатин.

Таргетная терапия в адьювантном режиме не проводится.

Послеоперационная лучевая терапия у больных с R0-резекцией не проводится.

В случае невозможности проведения/отказа от хирургического лечения и/или лучевой терапии паллиативную химиотерапию применяют как самостоятельный вариант лечения (см. Лекарственное лечение больных с IV стадией).

IA СТАДИЯ

Адьювантная ХТ не проводится.

IV СТАДИЯ

Наблюдение или адьювантная ХТ для больных высокого риска: опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка, атипичная резекция, Nx моложе 75 лет.

II–IIIА СТАДИИ

При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения проводится химиолучевая терапия, или лучевая терапия, или химиотерапия.

При исходно нерезектабельной опухоли на первом этапе проводится одновременная химиолучевая терапия больным с ECOG 0–I. Предпочтительнее последовательное использование двух методов с последующими 3–4 консолидирующими курсами химиотерапии.

Неоадьювантная химиотерапия (2 курса) может рассматриваться у пациентов с IIIA – N2 (доказанный морфологически или при ПЭТ/КТ) стадией болезни в качестве этапа комбинированного лечения. Операцию необходимо выполнять не позднее 3–4 недель от последнего введения химиопрепаратов.

Адьювантная химиотерапия назначается во всех случаях N+ при отсутствии противопоказаний. Следует учитывать ослабленное состояние больных после операции.

Таблица 1. Режимы адьювантной и неоадьювантной химиотерапии НМРЛ.

АДЬЮВАНТНАЯ И НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в (или 60–80 мг/м ² внутрь) в 1-й и 8-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов.
НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й и 3-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 28-дневного цикла; до 4 циклов.
Паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов.
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов.
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов.
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день 21-дневного цикла + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день; до 4 циклов с премедикацией фолиевой кислотой и витамином B12 за 5–7 дней до начала каждого цикла (только неплоскоклеточный НМРЛ).

III В 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 она более токсична и проводится больным с ECOG 0–I. 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 цисплатина/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цисплатина/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 2. Режимы, часто применяемые в лечении IIIA, B стадии НМРЛ в комбинации с лучевой терапией.

Паклитаксел 50 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + карбоплатин AUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в.
Паклитаксел 50 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + цисплатин 25 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в.
Этопозид 100 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + карбоплатин AUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в.
Этопозид 100 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + цисплатин 25 мг/м 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).

IV СТАДИЯ

Лечение назначается с учетом предиктивных и прогностических факторов.

Гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами выбора варианта лечения. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19-й и 21-й экзоны) или транслокаций ALK, ROS1 оптимальным является назначение таргетной терапии (см. Молекулярно-направленная терапия HMPЛ EGFR+, ALK/ROS1+). При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений проводится ХТ (см. Химиотерапия первой линии при IV стадии).

Раннее начало поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни.

Молекулярно-направленная терапия HMPЛ EGFR +, ALK/ROS1+ при IV стадии

- Для пациентов с мутациями гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR+) в 19-м или 21-м экзонах в качестве терапии первой линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб). При выявлении мутации EGFR в 19-м (Del) экзоне назначение афатиниба в первой линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с химиотерапией.
- Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ первой линии, ХТ целесообразно завершить (при эффективности – после 4 курсов ХТ) и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR (см. Алгоритм 3 – первая линия).
- При транслокации ALK, ROS1 (метод диагностики – FISH, ПЦР) оптимальный режим первой линии лечения – кризотиниб по 250 мг 2 р/день до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении транслокации ALK после начала первой линии химиотерапии возможно продолжение ХТ до 4 циклов, затем оптимально перейти на кризотиниб, в отдельных случаях возможно динамическое наблюдение до прогрессирования с последующим переходом на кризотиниб (см. Алгоритм 4 – первая линия).
- Молекулярно-направленная терапия может быть назначена ослабленным больным (ECOG 3–4), имеющим в опухоли 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) оправдано и возможно продолжение лечения инги-

биторами тирозинкиназ с одновременной лучевой терапией (в том числе стереотаксической лучевой терапией или радиохирургией) или в сочетании с оперативным удалением солитарного очага (см. Алгоритмы 3, 4 – последующая терапия).

- Периодичность обследования больных в процессе молекулярно-направленной терапии – 1 раз в 3 мес. или по клиническим показаниям.

Химиотерапия первой линии при IV стадии

- Лечение больных IV стадией НМРЛ следует расценивать только как паллиативное. Двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорелбином, гемцитабином, таксанами и пеметрекседом может увеличивать продолжительность жизни, улучшать ее качество и эффективно контролировать симптомы болезни (табл. 2).
- 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, без инвазии в магистральные сосуды) назначается больным в удовлетворительном общем состоянии (и без кровохаркания) в сочетании с химиотерапией и применяется до прогрессирования процесса.
- Для лечения пожилых пациентов или больных с ECOG 2 рекомендовано использование монотерапии (этопозид, винорелбин в/в или п/о, пеметрексед (неплоскоклеточный НМРЛ), таксаны, гемцитабин) как минимальный вариант лечения или комбинация с производными платины (как оптимальный вариант) при переносимости.
- У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проводится 4 курса ХТ, в случае нарастающего объективного эффекта число курсов увеличивается до 6 с последующим динамическим наблюдением (обследование каждые 3 месяца).
- Оценка эффективности лечения проводится каждые 2 курса химиотерапии.
- В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначаются бисфосфонаты при угрозе перелома, либо с обезболивающей целью проводится паллиативная лучевая терапия.
- При крупноклеточном нейроэндокринном раке вариантом выбора режима химиотерапии является этопозид + цисплатин.
- При метастатическом поражении головного мозга см. ниже раздел «Метаастазы в головной мозг».

Поддерживающая терапия (оптимально)

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может быть продолжена поддерживающая терапия после 4–6 циклов ХТ первой линии с учетом токсичности и эффективности. В качестве продолженной поддерживающей терапии возможно применение пеметрекседа, бевацизумаба или их комбинации (все опции – при неплоскоклеточном НМРЛ) или гемцитабина, если эти препараты входили в схему лечения.

Таблица 3. Активные режимы химиотерапии НМРЛ IV стадии.

Этопозид 120 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й день в/в + цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день в/в каждые 3 недели.
Этопозид 100 мг/м ² в 1-й – 3-й день в/в + карбоплатин AUC-5 в 1-й день в/в каждые 3 недели.
Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в (или 60–80 мг/м ² внутрь) в 1-й и 8-й день + цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день в/в каждые 3 недели.
Паклитаксел 175–200 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день каждые 3 недели.
Паклитаксел 175–200 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день каждые 3 недели. +/- бевацизумаб 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования.
Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день каждые 3 недели.
Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м ² в 1-й и 8-й день каждые 3 недели.
Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни + карбоплатин AUC5 в 1-й день каждые 3 недели.
Пеметрексед 500 мг/м ² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день каждые 3 недели с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала курса. +/- бевацизумаб 7,5–15 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования.
Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в (или 60–80 мг/м ² внутрь) в 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 недели или винорелбин 25–30 мг/м ² в/в (или 60–80 мг/м ² внутрь) в 1-й и 8-й день каждые 3 недели.
Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й день каждые 3 недели.
Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в 1-й и 8-й день каждые 3 недели.
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели.
Пеметрексед 500 мг/м ² в 1-й день каждые 3 недели с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала курса

Химиотерапия второй линии

- Химиотерапия второй линии может уменьшать выраженность симптомов рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных больных.
- Вторая линия химиотерапии должна назначаться только при прогрессировании опухолевого процесса.
- Для пациентов с известными активирующими мутациями в опухоли (EGFR, ALK, ROS1), не получавших молекулярно-направленного лечения в первой линии, следует, прежде всего, рассмотреть возможность его применения во второй линии терапии.
- У пациентов, получавших в первой линии ингибиторы тирозинкиназ EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) или ALK (кризотиниб), в случае прогресси-

вания опухолевого процесса, сопровождающегося клиническими симптомами, при ECOG 0–1 целесообразно использовать одну из платиновых комбинаций или доцетаксел или доцетаксел + нинтеданиб. При возможности проведения ребиопсии и определения мутации T790M продолжить прием ингибиторов тирозинкиназ EGFR после окончания второй линии курса ХТ.

- Пациентам в ослабленном состоянии (ECOG=2) возможно проведение монотерапии пеметрекседом, гемцитабином или винорелбином до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в первой линии терапии.
- При невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке легкого оправдана попытка молекулярно-направленной терапии (эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб.) При эффективности/стабилизации лечение может быть продолжено до клинического прогрессирования.

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 легкого, 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=2,5–3 Гр, СОД=30) и/или стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургическое лечение с последующей крупнопольной лучевой терапией на головной мозг.

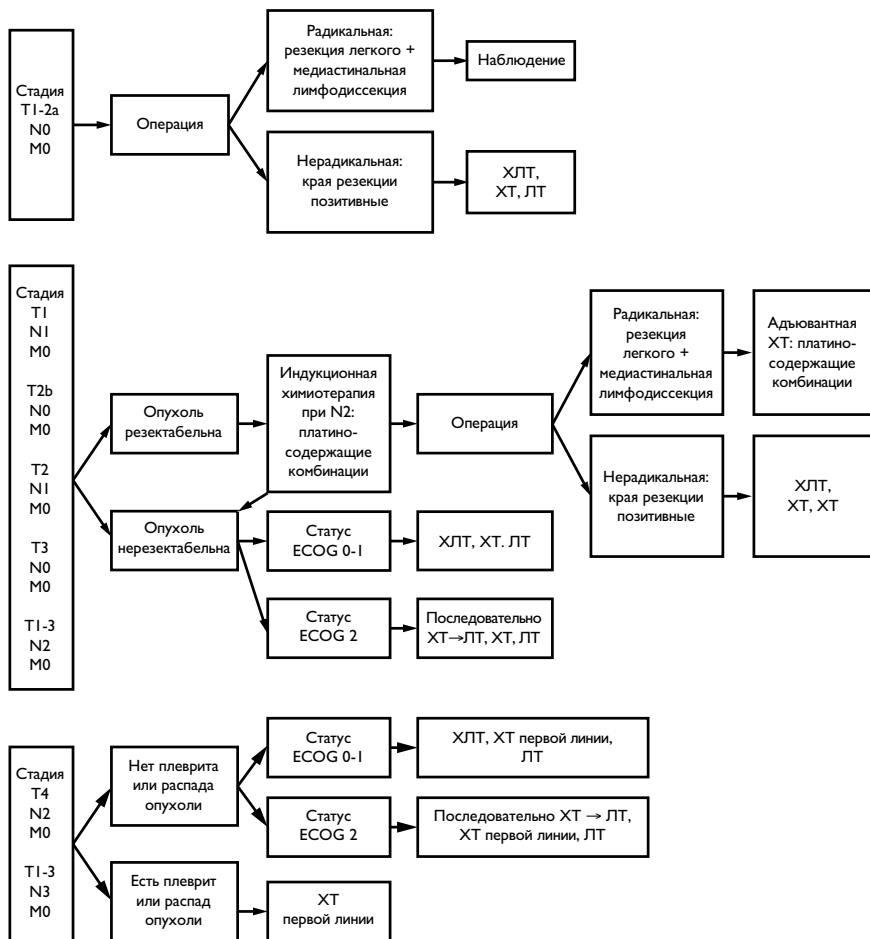
При несимптомном метастатическом поражении вещества мозга лечение может быть начато с применения системной химиотерапии.

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.

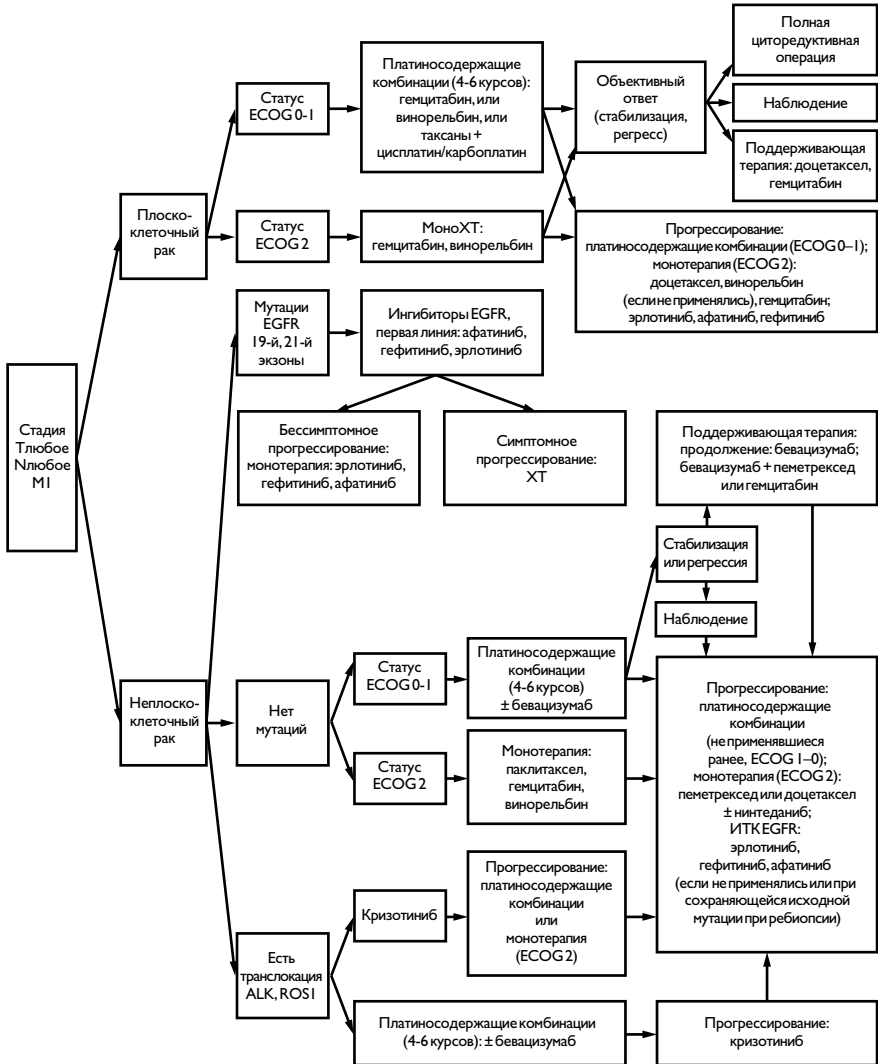
Развитие метастазов в головном мозге на фоне эффективной таргетной терапии (gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) может свидетельствовать об особенностях фармакокинетики препаратов – плохой проницаемости через гематоэнцефалический барьер; в таком случае целесообразно проведение лучевой терапии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

АЛГОРИТМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

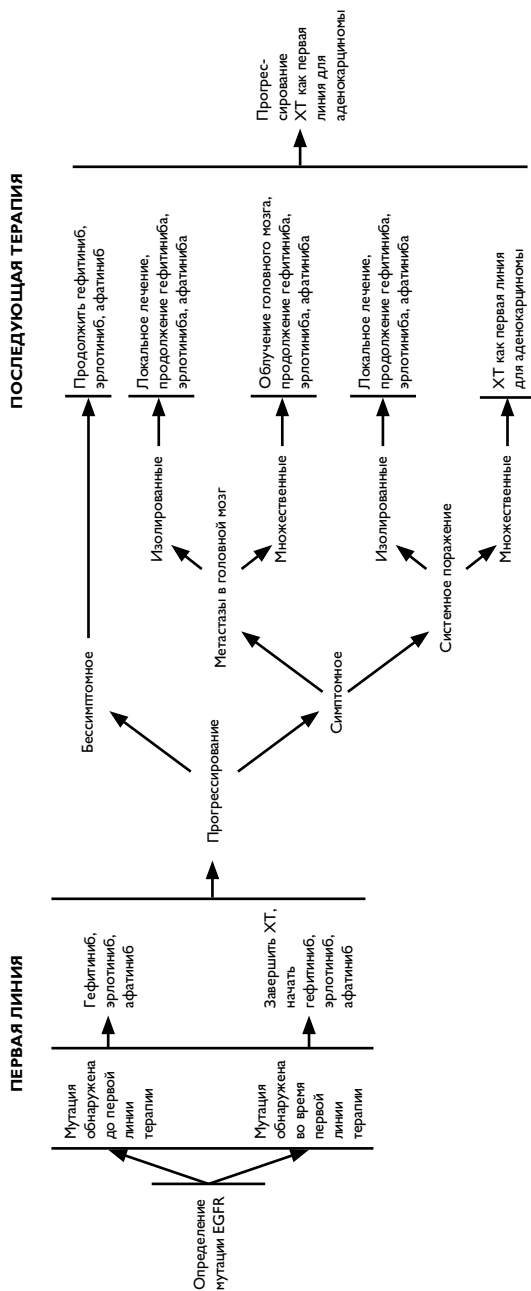
I. I-II-III СТАДИИ



2. IV СТАДИЯ

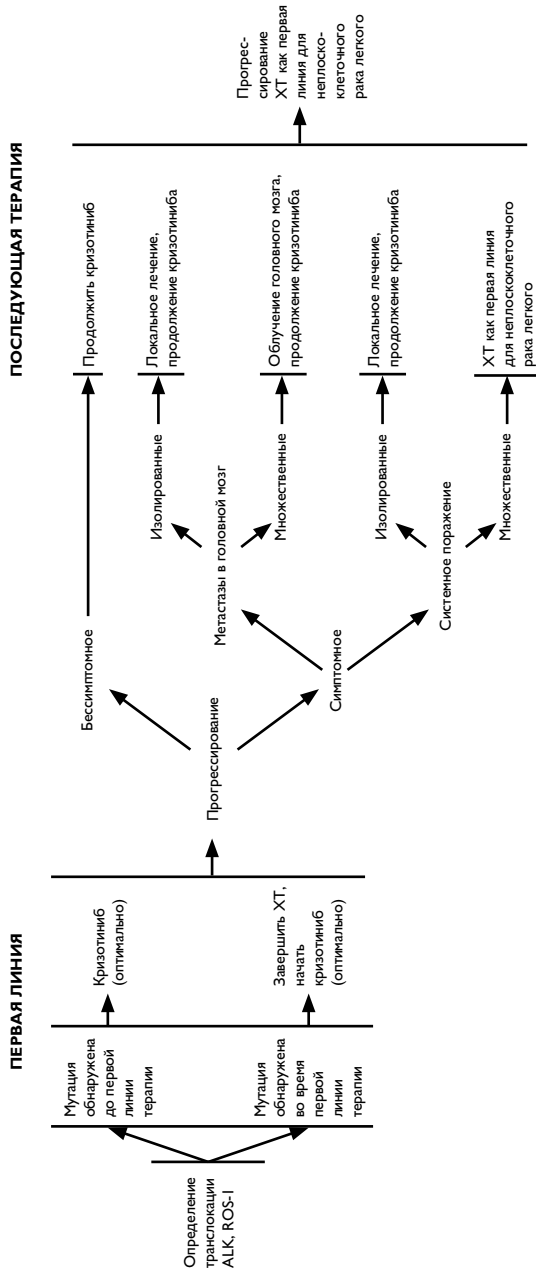


3. МУТАЦИЯ EGFR(+)



Периодичность обследования – каждые 3 месяца или по клиническим показаниям.

4. ТРАНСЛОКАЦИЯ ALK, ROS-1



Периодичность обследования – каждые 3 месяца или по клиническим показаниям.