

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

**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:** 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-30-46

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

## 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) по системе TNM 7 представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Классификация немелкоклеточного рака лёгкого по системе TNM

Стадия	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	1a, b	0	0
IB	2a	0	0
IIA	1a, b; 2a	1	0
	2b	0	–
IIB	2b	1	0
	3	0	–
IIIA	1,2	2	0
	3	1, 2	0
IIIB	4	0, 1	–
	4	2	0
IV	Любая	3	0
	Любая	Любая	1a, b

При проведении лекарственной терапии следует использовать современные подходы с целью обеспечения больных наиболее качественным и в то

**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 лёгкого // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 30–46

же время экономичным лечением. План лекарственной терапии должен быть рассмотрен консилиумом специалистов с участием хирурга, химиотерапевта и радиолога, а также при возможности морфолога и/или онкогенетика. Больные должны быть информированы о плане лечебно-диагностических мероприятий, выборе методов лечения, возможных побочных реакциях и их влиянии на качество жизни. Алгоритм лечебной тактики при различных морфологических типах, стадиях болезни и молекулярно-биологических вариантах НМРЛ представлен на рис. 1.

## 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 лёгкого: 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 учётом гетерогенности опухоли и возможности появления новых мутаций целесообразны повторные биопсии с целью изменения лечебной тактики. Для назначения иммунотерапии пембролизумабом необходимо исследование экспрессии PD–L1 опухолевыми клетками любым 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 проведения лекарственного лечения зависит от объективного состояния больного, распространённости 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 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 распространённости 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 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. Локализованные стадии

#### 3.1.1. Общие принципы адъювантной терапии

После радикальных операций, начиная с IV стадии НМРЛ, показано проведение адъювантной ХТ, которая улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость. При планировании адъювантной ХТ необходимо оценить

стадию заболевания, прогноз, ожидаемую пользу, сопутствующие заболевания, возможные осложнения и их влияние на качество жизни, а также учесть предпочтения пациента. Возраст сам по себе не является ограничением при отсутствии противопоказаний из-за сопутствующих заболеваний.

При опухолях небольших размеров без регионарных метастазов адьювантная ХТ обладает минимальной эффективностью.

При проведении адьювантной ХТ могут быть использованы стандартные платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов III поколения или эпопозида. Всего проводится 4 цикла лечения. Следует соблюдать оптимальную дозовую интенсивность, по возможности избегать необоснованных редукций доз препаратов, увеличения интервалов между курсами, уменьшения числа курсов. Адьювантную ХТ начинают не позднее 8 нед. после операции при нормализации общего состояния пациента (по шкале ECOG 0–1 балл). Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорелбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплюскоклеточном НМРЛ оправдано применение режима пеметрексед + цисплатин. При противопоказаниях к назначению цисплатина можно использовать карбоплатин. Таргетная терапия в адьювантном режиме не проводится. Рекомендуются режимы адьювантной ХТ представлены в табл. 1. Послеоперационная ЛТ у больных с R0 резекцией не проводится. В случае невозможности проведения /отказа от хирургического лечения и /или ЛТ паллиативную ХТ применяют как самостоятельный вид (см. раздел 3.3).

### **3.1.2. Показания к проведению адьювантной химиотерапии**

#### **IA СТАДИЯ**

Адьювантная ХТ не показана.

#### **IB СТАДИЯ**

Показано наблюдение или адьювантная ХТ для больных группы высокого риска в возрасте моложе 75 лет: опухоль >4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объёме атипичной резекции, Nx.

#### **II–IIIА СТАДИИ**

Показана адьювантная химиотерапия.

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

При исходно нерезектабельной опухоли у больных в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) на первом этапе проводится ХЛТ;

при состоянии по шкале ECOG 2 балла предпочтительнее последовательное использование двух методов: 3–4 курса ХТ с последующей ЛТ (см. раздел 3.2).

Неoadьювантная ХТ (2 курса) может рассматриваться у пациентов с IIIA стадией за счёт N2 (доказанной морфологически или при ПЭТ/КТ) в качестве этапа комбинированного лечения. Операцию необходимо выполнять не позднее 3–4 нед. от последнего введения химиопрепаратов.

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

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

<b>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 день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов</b>
<b>Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й и 3-й день + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 28-дневного цикла; до 4 циклов</b>
Паклитаксел 175–200 мг/м <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов с премедикацией фолиевой кислотой и витамином B12 за 5–7 дней до начала каждого цикла (только неплоскоклеточный НМРЛ)

## 3.2. Местнораспространенная (IIIВ) стадия

ХЛТ терапия является стандартным подходом при лечении больных местнораспространенным (неоперабельным) НМРЛ и даёт лучшие результаты по сравнению с последовательным использованием этих методов, однако более токсична и проводится только больным в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл). При состоянии по шкале ECOG 2 балла предпочтительнее последовательное применение ХТ и ЛТ (2–4 курса ХТ, затем — ЛТ). Планируемая СОД должна составлять не менее 60 Гр.

Оптимальный объём ХТ в составе ХЛТ — еженедельное введение паклитаксела и цисплатина/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цис-/карбоплатина в еженедельном режиме. Стандартная ХТ (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 нед., пеметрексед + цис-/карбоплатин 1 раз в 3 нед.) может применяться одновременно с ЛТ.

При противопоказаниях к ХЛТ проводится системная ХТ (см. раздел 3.3.). При IIIВ стадии используют стандартные платиносодержащие комбинированные режимы ХТ (табл. 3).

**Таблица 3.** Рекомендуемые режимы химиотерапии немелкоклеточного рака лёгкого IIIA, B стадий в комбинации с лучевой терапией

<b>Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-5-й, 29-33-й дни + цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 29-й, 36 дни одновременно с ЛТ</b>
Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин AUC-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 AUC5–6 в/в в 1-й день, интервал 3 нед.)
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. × 4 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. × 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)

### 3.3. Метастатическая (IV) стадия

Лечение больных с IV стадией НМРЛ следует расценивать только как паллиативное. Оно может увеличивать продолжительность жизни, улучшать её качество и эффективно контролировать симптомы болезни. Раннее начало поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни. Лечение назначается с учётом предиктивных и прогностических факторов. Алгоритм лечения НМРЛ IV стадии представлен на рис. 1–4.

#### 3.3.1. Молекулярно-генетическое тестирование и определение биомаркеров

Гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами выбора варианта лечения. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (18–21 экзоны) или транслокаций ALK и ROS1, мутации BRAF оптимальным является назначение таргетной терапии. При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений следует иметь ввиду возможность новой опции лечения распространённого НМРЛ — иммунотерапии. Для назначения пембролизумаба необходимо определение экспрессии PD–L1 в опухолевых клетках с использованием валидированного теста; при назначении ниволумаба или атезолизумаба во II линии терапии исследование экспрессии PD–L1 не требуется (см. раздел 3.3.2.1). В остальных случаях проводится ХТ (см. раздел 3.3.2.2).

#### 3.3.2. Лекарственная терапия I линии

##### 3.3.2.1. Молекулярно-направленная терапия EGFR (+), ALK/ROS1 (+), BRAF (+) немелкоклеточного рака лёгкого

Для пациентов с мутациями гена EGFR в 18–21 экзонах в качестве терапии I линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб). При выявлении мутации EGFR в 19 (Del) экзоне назначение афатиниба в I линии лечения позволяет увеличить общую

выживаемость в сравнении с ХТ. Афатиниб является препаратом выбора при редких мутациях в гене EGFR. При выявлении мутации EGFR после начала ХТ I линии целесообразно завершить (при эффективности — после 4 курсов) и перейти на лечение ингибиторами тирозинкиназы EGFR (рис. 3).

При транслокации ALK/ROS1 (методы диагностики — FISH, ИГХ, ПЦР) оптимальным режимом I первой линии является кризотиниб по 250 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении транслокации ALK/ROS1 после начала I линии ХТ возможно её продолжение до 4 циклов с последующим переходом на лечение кризотинибом; в отдельных случаях возможно динамическое наблюдение до прогрессирования с последующим началом терапии кризотинибом (рис. 4). Новой опцией при транслокации ALK является церитиниб 750 мг/сут. внутрь до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности.

При мутации BRAF V600E возможным режимом I линии является комбинация BRAF/MEK ингибиторов дабрафениба 150 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно и траметиниба 2 мг/сут. внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении мутации BRAF V600E после начала I линии ХТ целесообразно её продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно начало таргетной терапии.

Молекулярно-направленная терапия может быть назначена ослабленным больным (общее состояние по шкале ECOG 3–4 балла), имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень.

Молекулярно-направленная терапия проводится непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса. При локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например в головном мозге) возможно продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или радиохирургией) или хирургическим удалением солитарного очага (рис. 3 и 4).

Периодичность обследования больных в процессе молекулярно-направленной терапии — 1 раз в 3 мес. или по клиническим показаниям. Лечение проводится до прогрессирования заболевания и при бессимптомном прогрессировании может быть продолжено до появления симптомов заболевания. Режимы молекулярно-направленной терапии представлены в табл. 4.

### 3.3.2.2. Химиотерапия

Наиболее эффективны двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с винорелбином, гемцитабином, таксанами, этопозидом, пеметрекседом (последний — только при неплоскоклеточном НМРЛ). 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 (в сочетании с ХТ) назначается только при неплоскоклеточном НМРЛ больным в удовлетворительном общем состоянии без выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (неконтролируемая гипертензия, ТЭЛА в анамнезе), без кровохаркания, без инвазии опухоли в магистральные сосуды. После завершения ХТ бевацизумаб в случае контроля над болезнью и хорошей переносимости применяется до прогрессирования процесса (поддерживающая терапия).

Для лечения пожилых пациентов или больных в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла в качестве минимального варианта лечения может быть рекомендована монотерапия (этопозид, винорелбин внутрь или в/в, пеметрексед (неплоскоклеточный НМРЛ), таксаны, гемцитабин) или комбинация этих препаратов с карбоплатином (оптимальный вариант) при переносимости.

При контроле роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проводятся 4 курса ХТ, в случае нарастающего объективного эффекта количество курсов может быть увеличено до 6 с последующим динамическим наблюдением. Оценка эффективности лечения проводится после каждых 2 курсов ХТ. После завершения ХТ (при отсутствии прогрессирования заболевания) показано динамическое наблюдение.

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

При крупноклеточном нейроэндокринном раке вариантом выбора является комбинация этопозид + цисплатин.

### 3.3.2.3. Иммуноterapia

В качестве иммунотерапии I линии применяется анти-PD-1 МКА пембролизумаб, показанный при распространённом НМРЛ с экспрессией PD-L1 в  $\geq 50\%$  опухолевых клеток при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1. Пембролизумаб назначают в дозе 200 мг в/в 30 мин. каждые 3 нед.

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии I линии метастатического НМРЛ представлены в табл. 4.

**Таблица 4.** Рекомендуемые режимы лекарственной терапии I линии немелкоклеточного рака лёгкого IV стадии

Этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-3-й дни + цисплатин 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 АУС-5 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Паклитаксел 175–200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ± бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. (бевацизумаб показан только при неплоскоклеточном НМРЛ)
Винорелбин 25–30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1-й, 8-й и 15-й дни + цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.



Паклитаксел 175–200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75–80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Гемцитабин 1000–1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75–80 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 AUC-5 в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + карбоплатин AUC-5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. на фоне стандартной пре- и постмедикации ± бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. (бевацизумаб показан только при неплоскоклеточном НМРЛ)
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. на фоне стандартной пре- и постмедикации ± бевацизумаб 7,5–15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. (бевацизумаб показан только при неплоскоклеточном НМРЛ)
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. или 25–30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1-й и 8-й день каждые 3 нед.
Этопозид 100–120 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед.
Гемцитабин 1000–1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 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. на фоне стандартной пре- и постмедикации
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)
<b>Гефитиниб по 250 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)</b>
<b>Эрлотиниб по 150 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)</b>
<b>Афатиниб по 30–40 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)</b>
Осимертиниб по 80 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
<b>Кризотиниб по 250 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK и ROS1)</b>
Церитиниб 750 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK)
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)

### 3.3.2.4. Поддерживающая терапия

При контроле заболевания (стабилизация или регрессии опухоли) после 4–6 курсов ХТ может быть продолжена поддерживающая терапия (только при хорошей переносимости). В качестве поддерживающей терапии возможно применение пеметрекседа, бевацизумаба или их комбинации (все опции — при неплоскоклеточном НМРЛ), если эти препараты входили в схему лечения.

### 3.3.3. Лекарственная терапия II линии

Вторая линия лекарственного лечения может уменьшать выраженность симптомов рака лёгкого, а также увеличивать продолжительность жизни.

Назначается только при прогрессировании опухолевого процесса. Выбор терапии II линии зависит от того, какие препараты и с каким эффектом были использованы ранее. Оценка эффекта выполняется каждые 6–8 нед., предпочтительный метод — КТ.

### 3.3.3.1. Немелкоклеточный рак лёгкого без активирующих мутаций

Пациентам в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) возможно назначение платиновых комбинаций (4–6 курсов). При длительности безрецидивного периода после окончания I линии более 6 мес. возможна реиндукция ХТ I линии, при более коротком безрецидивном промежутке — смена режима. Ослабленным больным (состояние по шкале ECOG 2 балла) может быть рекомендована монотерапия пеметрекседом, **доцетакселом**, гемцитабином или винорелбином до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в I линии. Предпочтительным является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-1 МКА ниволумаба или пембролизумаба в том случае, если пембролизумаб не был использован в I линии лечения или анти-PD-L1 МКА (атезолизумаб):

- ниволумаб рекомендуется в дозе 3 мг/кг или 240 мг в/в 60-минутная инфузия каждые 2 нед. у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1;
- пембролизумаб рекомендуется в дозе 2 мг/кг в/в каждые 3 нед. у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в  $\geq 1\%$  опухолевых клеток;
- атезолизумаб рекомендуется в фиксированной дозе 1200 мг в/в каждые 3 нед. у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

У больных аденокарциномой с ранним прогрессированием (менее 6 мес. после окончания ХТ I линии) предпочтительным является назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом.

### 3.3.3.2. Невозможность определения активирующих мутаций гена EGFR при аденокарциноме и плоскоклеточном НМРЛ

Оправдана попытка молекулярно-направленной терапии эрлотинибом, gefитинибом или афатинибом. При контроле заболевания (объективный эффект, стабилизация) болезни лечение может быть продолжено до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности.

### 3.3.3.3. Немелкоклеточный рак лёгкого с драйверными мутациями (EGFR, ALK, ROS1) и прогрессированием на фоне таргетной терапии

Необходимо определить характер прогрессирования: системное, индолентное или локальное:

- системное прогрессирование, состояние по шкале ECOG 0–1 балл: оценить возможность повторной биопсии с последующей сменой лечения и переводом на ХТ платиновым дублетом ( $\pm$  бевацизумаб) или доцетакселом в комбинации с нинтеданибом. После окончания ХТ II линии возможно продолжение приёма ингибиторов тирозинкиназ EGFR при подтверждении исходной активирующей мутации и отсутствии мутации T790M по данным повторной биопсии; в этом случае больным с делецией в 19-м экзоне EGFR (после прогрессирования на фоне приёма ингибиторов тирозинкиназ первого поколения и ХТ) может быть назначен афатиниб;
  - в случае прогрессирования заболевания при выявлении мутации T790M в гене EGFR оптимально проведение таргетной терапии осимертинибом до прогрессирования или непереносимой токсичности; в качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба) показано проведение ХТ;
  - у больных с активирующими мутациями EGFR назначение во II линии ингибиторов контрольных точек иммунитета не увеличивает общую выживаемость по сравнению с доцетакселом, однако эти данные получены из подгрупповых анализов, включающих небольшое количество пациентов; иммунотерапия анти-PD-1 МКА не уступает монотерапии доцетакселом по эффективности и имеет преимущества по переносимости в этой подгруппе;
  - у больных с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом оптимальной является II линия таргетной терапии церитинибом; в качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения церитиниба) показана ХТ;
- индолентное прогрессирование: продолжение таргетной терапии тем же ингибитором тирозинкиназы;
- олигопрогрессия: продолжение таргетной терапии тем же ингибитором тирозинкиназы + локальный вид лечения.

### 3.3.3.4. Немелкоклеточный рак легкого с драйверными мутациями (EGFR, ALK, ROS1) и прогрессированием на фоне или после химиотерапии I линии

Назначение соответствующего молекулярно-направленного препарата во II и последующих линиях терапии может быть рекомендовано, если ранее таргетная терапия не применялась.

### 3.3.4. Паллиативная лучевая терапия

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

### 3.3.5. Метастазы в головном мозге

Частота метастатического поражения головного мозга при НМРЛ колеблется в диапазоне 35–45 %. В момент первичной диагностики метастазы обнаруживаются у 10% пациентов, при наличии мутации в гене EGFR вероятность появления метастазов в головном мозге удваивается.

При выявлении одиночных метастазов (до 4-х) малого размера (менее 30 мм) возможно локальное лечение: стереотаксическая ЛТ или радиохирургическое лечение и/или ЛТ (на весь головной мозг в РОД 2,5–3 Гр, СОД 30 Гр). Добавление облучения всего головного мозга к стереотаксической ЛТ или радиохирургическому лечению не влияет на выживаемость, но улучшает интракраниальный контроль.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с высоким (более 50%) уровнем экспрессии PD-L1 в I линии терапии применение пембролизумаба является допустимой опцией. При наличии чувствительных мутации EGFR, транслокации ALK, ROS-1 лечение может быть начато с ингибиторов тирозинкиназ. Осимертиниб обладает преимуществом в отношении ВБП, интракраниального контроля по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ 1–2-го поколения при классических мутациях EGFR в I линии терапии. Афатиниб продемонстрировал эффективность, в том числе, при редких мутациях EGFR с метастазами в головном мозге.

Развитие метастазов в головном мозге на фоне эффективной таргетной терапии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) может свидетельствовать об особенностях фармакокинетики препаратов, в т.ч. плохой проницаемости гематоэнцефалического барьера; в этом случае целесообразно использование локальных методов лечения в соответствии с принципами ЛТ, изложенными выше, с последующим продолжением таргетного лечения. При наличии вторичной мутации EGFR T790M может быть предложена смена терапии на осимертиниб 80 мг/сут.

При отсутствии гиперэкспрессии PD-L1 и драйверных мутаций лечение целесообразно начинать с локальных методов терапии, в т.ч. хирургического лечения с целью контроля интракраниальных проявлений НМРЛ, присоединяя системное лечение последовательно или параллельно.

Симптомные метастазы в головном мозге могут быть показанием к нейрохирургическому лечению на первом этапе при наличии отёчно-дислокационного синдрома и высоком риске вклинения ствола головного мозга. На втором этапе целесообразно проведение ЛТ на ложе удалённого метастаза и/или облучение всего головного мозга.

Высокие дозы ГКС (дексаметазон 8–24 мг/сут.) — обязательный компонент лечения при наличии симптомов отёка головного мозга. При неэффективности ГКС в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы неэффективно и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Этот метод лечения показан пациентам с низким общесоматическим статусом при неконтролируемом течении экстракраниального заболевания и отсутствии других терапевтических опций, когда проведение ЛТ нецелесообразно.

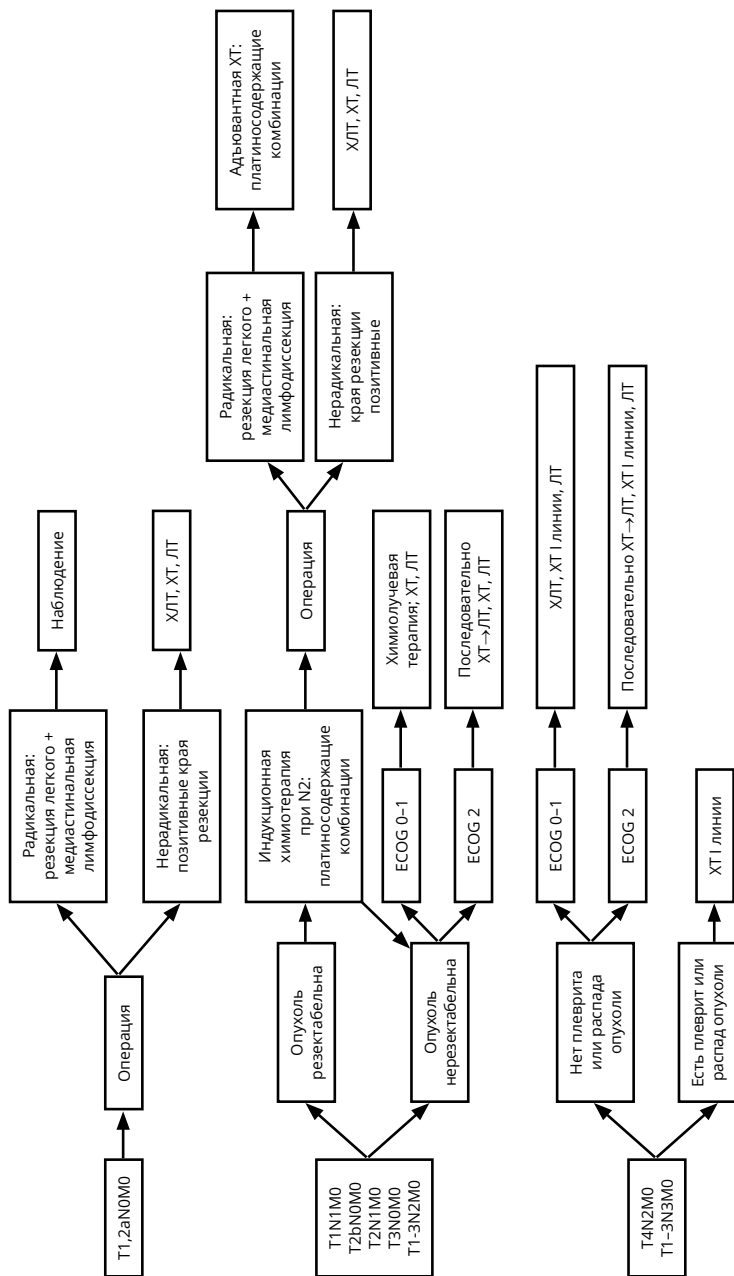
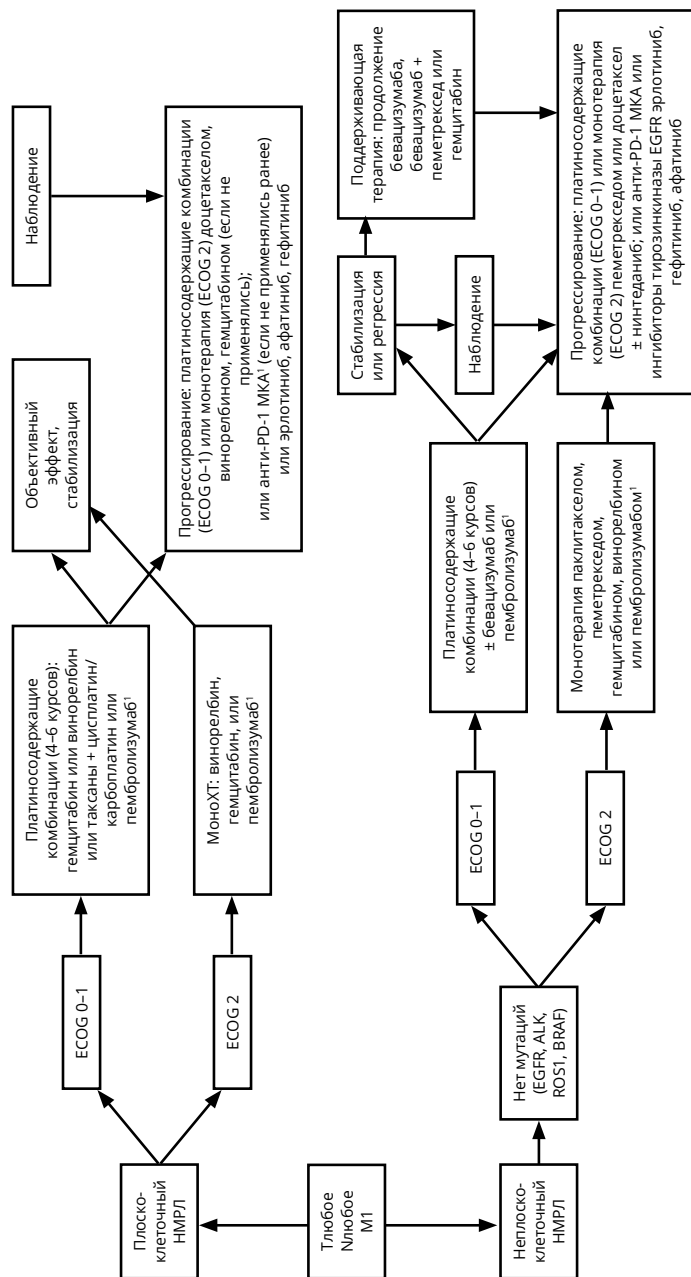
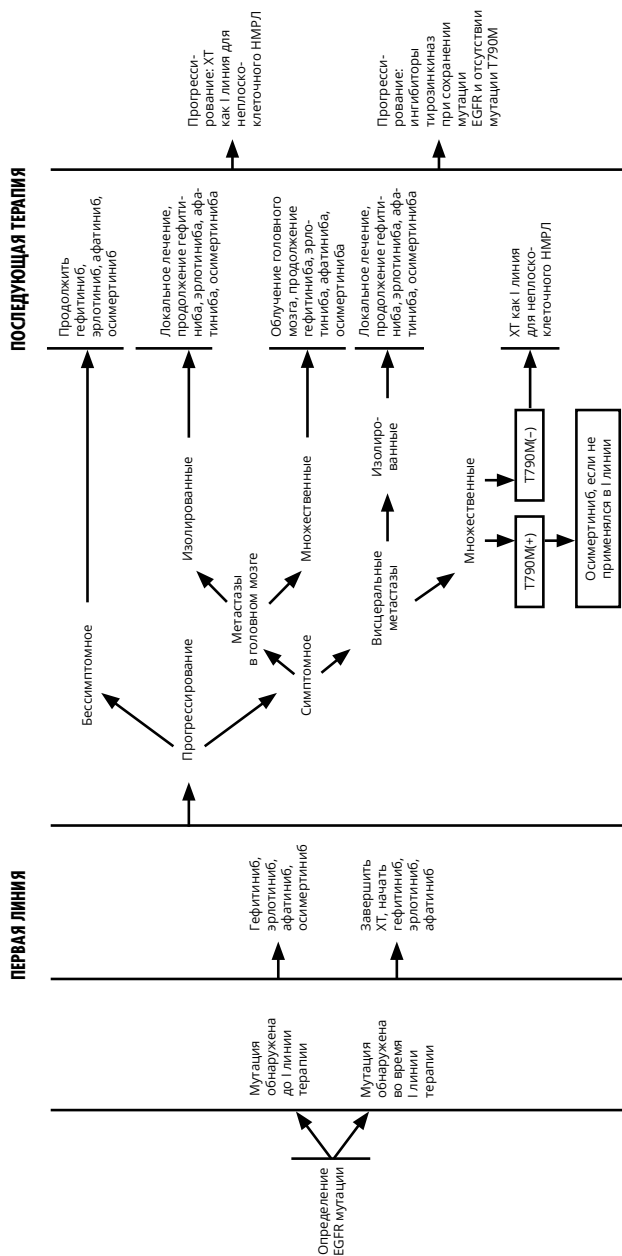


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака лёгкого I–III стадий.



¹ Для назначения в I линии анти-PD-1 моноклонального антитела пембролизумаба определяемая валидированным тестом экспрессия PD-L1 должна быть  $\geq 50\%$ , во 2-й линии —  $\geq 1\%$ . Вводимая 1 раз в 3 недели доза пембролизумаба в I линии терапии составляет 200 мг, во II линии — 2 мг/кг веса

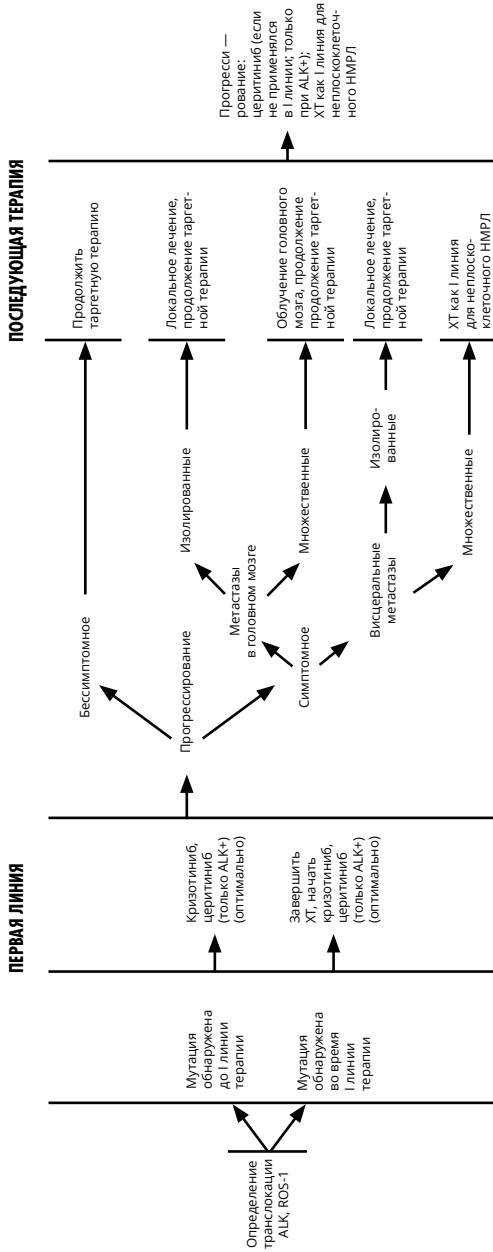
**Рисунок 2.** Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака лёгкого IV стадии.



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.