

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

## I. ДИАГНОСТИКА

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен при биопсии из первичной опухоли или метастатического очага, возможна и цитологическая верификация диагноза.

Для назначения химиотерапии больным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) необходимо морфологическое подтверждение диагноза и определение варианта опухоли. Проведение химиотерапии зависит от распространенности процесса.

Обследование пациента включает:

- сбор анамнеза и осмотр,
- клинический анализ крови,
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек,
- КТ органов грудной клетки,
- фибробронхоскопию,
- УЗИ (оптимально КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства,
- сцинтиграфию костей,
- КТ/МРТ (желательно) головного мозга,
- ПЭТ (желательно).

Послеоперационное рестадирование производится по классификации TNM (7-ое издание, 2010) с учетом предоперационного обследования и операционных находок.

## 2. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ НМРЛ

**2.1. I A, B СТАДИИ**—адьювантная химиотерапия не проводится;

### 2.2. II-IIIА СТАДИИ (T2A-4N0-2M0)

Согласно клиническим рекомендациям ESMO после радикальных операций показана адьювантная химиотерапия, улучшающая безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость.

Результаты мета-анализа подтверждают, что цисплатинсодержащая адьювантная химиотерапия увеличивает выживаемость с 39% до 49% для II стадии и с 26% до 39% для III стадии НМРЛ.

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

Важно отметить, что синхронная химиолучевая терапия показана больным с ECOG 0-1, при ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов.

Адьювантная химиотерапия двухкомпонентными платиносодержащими комбинациями должна начинаться сразу после восстановления пациента после оперативного вмешательства (1-2 мес.).

Для адьювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3-го поколения или этопозида. Наиболее изученной и часто применяемой является комбинация винорельбин и цисплатин (Таблица 1).

**Таблица 1. Режим адьювантной химиотерапии после оперативного вмешательства**

Винорельбин 25 мг/м <sup>2</sup> – 1,8,15 день в/в Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> —в 1 день в/в Повторные циклы—через 28 дней
--

Цисплатин считается стандартным препаратом двухкомпонентной комбинации, при противопоказаниях к его применению может использоваться карбоплатин.

Адьювантная химиотерапия должна включать 3-4 цикла.

**Неoadьювантная химиотерапия** приводит к снижению клинической стадии у 40-60% пациентов, а у 5-10% пациентов – к полному морфологическому регрессу.

У пациентов с IIIA-N2 стадией болезни должна рассматриваться предоперационная химиотерапия.

## 2.3. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ НМРЛ

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

Несмотря на более высокую чувствительность, специфичность и точность ПЭТ/КТ в ранней диагностике рецидива эта методика пока не рекомендуется, главным образом, в связи с отсутствием доказательств того, что раннее выявление рецидива приводит к улучшению выживаемости. К тому же такая программа наблюдения намного дороже.

Курящих пациентов после проведения радикального лечения следует убедить в необходимости отказаться от курения.

## 2.4. IIIB СТАДИЯ (T4N2M0, T1-3N3M0)

Химиолучевая терапия с последующими 3-4 консолидирующими циклами химиотерапии является стандартным подходом при лечении больных НМРЛ с местнораспространенной, неоперабельной III стадией.

Сочетанная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной терапией, однако, является более токсичной. Проводится больным с ECOG 0-1; при ECOG 2 предпочтительнее последовательное применение химио- и лучевой терапии.

Суммарная доза облучения грудной клетки должна быть не менее 60 Гр, для этого требуется (в идеале) трехмерная (3D) конформная лучевая терапия.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина (Таблица 2). При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цис/карбоплатина в еженедельном режиме (Таблица 3).

**Таблица 2. Оптимальные режимы, применяемые в лечении IIIA, B стадии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с лучевой терапией.**

Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> -1, 8, 15 дни в/в Карбоплатин AUC-2-1, 8, 15 дни в/в
Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> -1, 8, 15 дни в/в Цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> -1, 8, 15 дни в/в

**Таблица 3. Минимальные режимы, применяемые в лечении IIIA, B стадии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с лучевой терапией.**

Этопозид 50 мг/м <sup>2</sup> , Д1-5, Д29-33 Цисплатин 50 мг/м <sup>2</sup> , Д1, 8, и Д29, 36
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> -1,8,15 дни в/в Карбоплатин AUC-2-1,8,15 дни в/в

В случае если у больного имеется плеврит или распад опухоли, показано проведение химиотерапии.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ IV СТАДИЕЙ НМРЛ

### 3.1. ХИМИОТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Лечение больных IV стадией немелкоклеточного рака легкого следует расценивать только как паллиативное. Двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, таксанами, иринотеканом и пеметрекседом увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и контролируют симптомы болезни.

Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных с неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином.

Комбинации с цисплатином представляются более эффективными в сравнении с комбинациями на основе карбоплатина, однако различия статистически незначимы.

Согласно двум рандомизированным исследованиям бевацизумаб может быть добавлен к комбинации паклитаксел + карбоплатин при неплоскоклеточном НМРЛ при отсутствии у больного противопоказаний, таких как:

- тесное прилежание или инвазия опухолью крупных сосудов,
- кровохарканье,
- серьезная сопутствующая сердечно-сосудистая патология.

Неплатиновые комбинации могут быть использованы в том случае, если назначение производных платины противопоказано.

У пациентов с наличием мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в 19 и/или 21 экзонах в качестве терапии первой линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб).

Для пожилых пациентов или больных с ослабленным общим состоянием ECOG 2 рекомендовано использование монотерапии одним из препаратов – винорельбином, гемцитабином.

У пациентов при стабилизации, полном или частичном регрессе опухоли проводится 4 цикла химиотерапии с последующим динамическим наблюдением в форме обследования каждые 2 месяца.

Оценка эффективности лечения осуществляется по окончании каждых 2 циклов химиотерапии.

Резекция единичных метастазов может рассматриваться у отдельных больных с контролируемой или удаленной первичной опухолью (метастаз в головной мозг, надпочечник).

У пациентов с метастатическим поражением головного мозга рекомендовано использование стереотаксического радиохирургического лечения в тех случаях, когда количество метастазов менее 10 и размеры очагов не более 3-3,5 см. В остальных случаях рекомендовано проведение лучевой терапии на весь головной мозг.

Крупные одиночные симптомные метастазы могут быть удалены хирургически, после чего пациенты практически всегда подвергаются облучению всего мозга. Одновременно или последовательно с облучением головного мозга рекомендовано проведение химиотерапии гемцитабином и цисплатином или паклитакселом и карбоплатином в стандартном трехнедельном режиме.

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 регрессом заболевания может использоваться поддерживающая терапия до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности

### 3.2. ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Химиотерапия второй линии уменьшает симптоматику, обусловленную основным заболеванием, и увеличивает выживаемость отдельных больных.

Вторая линия химиотерапии должна назначаться только при прогрессировании опухолевого процесса

Препараты, рекомендованные ASCO и FDA:

- доцетаксел,
- пеметрексед (при неплоскоклеточном НМРЛ),
- эрлотиниб или гефитиниб.

Кроме того, возможны использование одной из платиновых комбинаций, не применявшейся в первой линии терапии (при ECOG 0-1), и монотерапия гемцитабином, винорельбином (при ECOG 2).

### ОПТИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Лечение назначается с учетом предиктивных и прогностических факторов.

У больных с неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе определяются мутации EGFR. При наличии мутации больным в первой линии назначают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – эрлотиниб или гефитиниб. Если мутации не обнаружены, проводится химиотерапия, предпочтителен режим пеметрексед + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин с или без бевацизумаба.

Больным с плоскоклеточным НМРЛ назначают платиносодержащие режимы с одновременным включением гемцитабина, винорельбина.

**Таблица 4. Активные режимы химиотерапии НМРЛ**

Этопозид 120 мг/м <sup>2</sup> -1-3 день в/в Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> -в 1 день в/в Каждые 3 недели
Винорельбин 25 мг/м <sup>2</sup> -1,8 день в/в Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> -в 1 день в/в Каждые 3 недели
Винорельбин 25 мг/м <sup>2</sup> -1,8,15 день в/в Каждые 4 недели
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> -1-3 день в/в Карбоплатин АUC-5-в 1 день в/в Каждые 3 недели
Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> -в 1 день Карбоплатин АUC 5-6-в 1 день Каждые 3 недели
Гемцитабин 100-1250 мг/м <sup>2</sup> -1 и 8 дни Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> -1 день Каждые 3 недели
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> -в 1 день Цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> -1 день Каждые 3 недели
Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> -1 день Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> -1 день Каждые 3 недели
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> -1 день Каждые 3 недели
Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> -1 день Каждые 3 недели
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> -1 и 8 дни Карбоплатин АUC 5-1 день Каждые 3 недели

## ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессом заболевания может быть назначена поддерживающая терапия пеметрекседом или эрлотинибом.

Пеметрексед назначается больным неплоскоклеточным НМРЛ.

## МИНИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

При невозможности проведения комбинированной химиотерапии с включением препаратов 3-го поколения (паклитаксела, гемцитабина, винорельбина, доцетаксела, пеметрекседа) и таргетных препаратов, в качестве первой линии лечения у больных с ECOG 0-2 может использоваться комбинация производных платины и этопозида. При прогрессировании заболевания в качестве второй линии возможно назначение доцетаксела, винорельбина.

#### 4. СХЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Рисунок 1

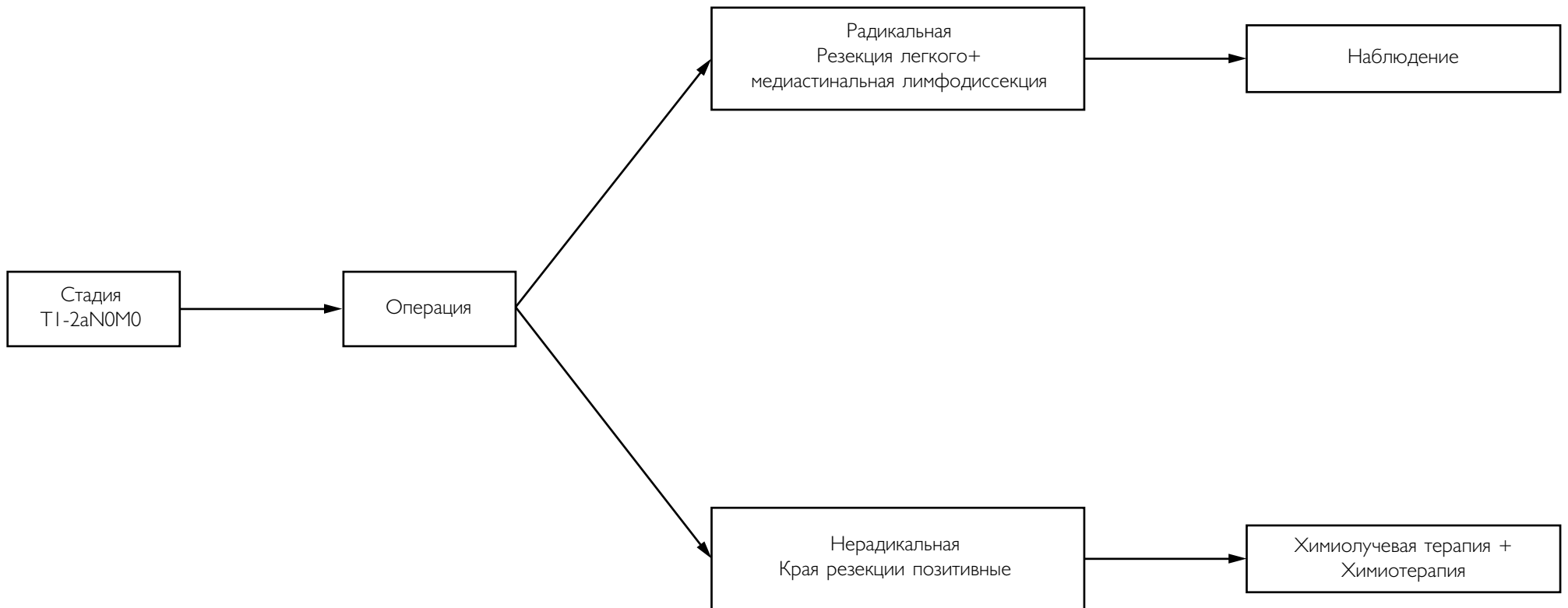


Рисунок 2

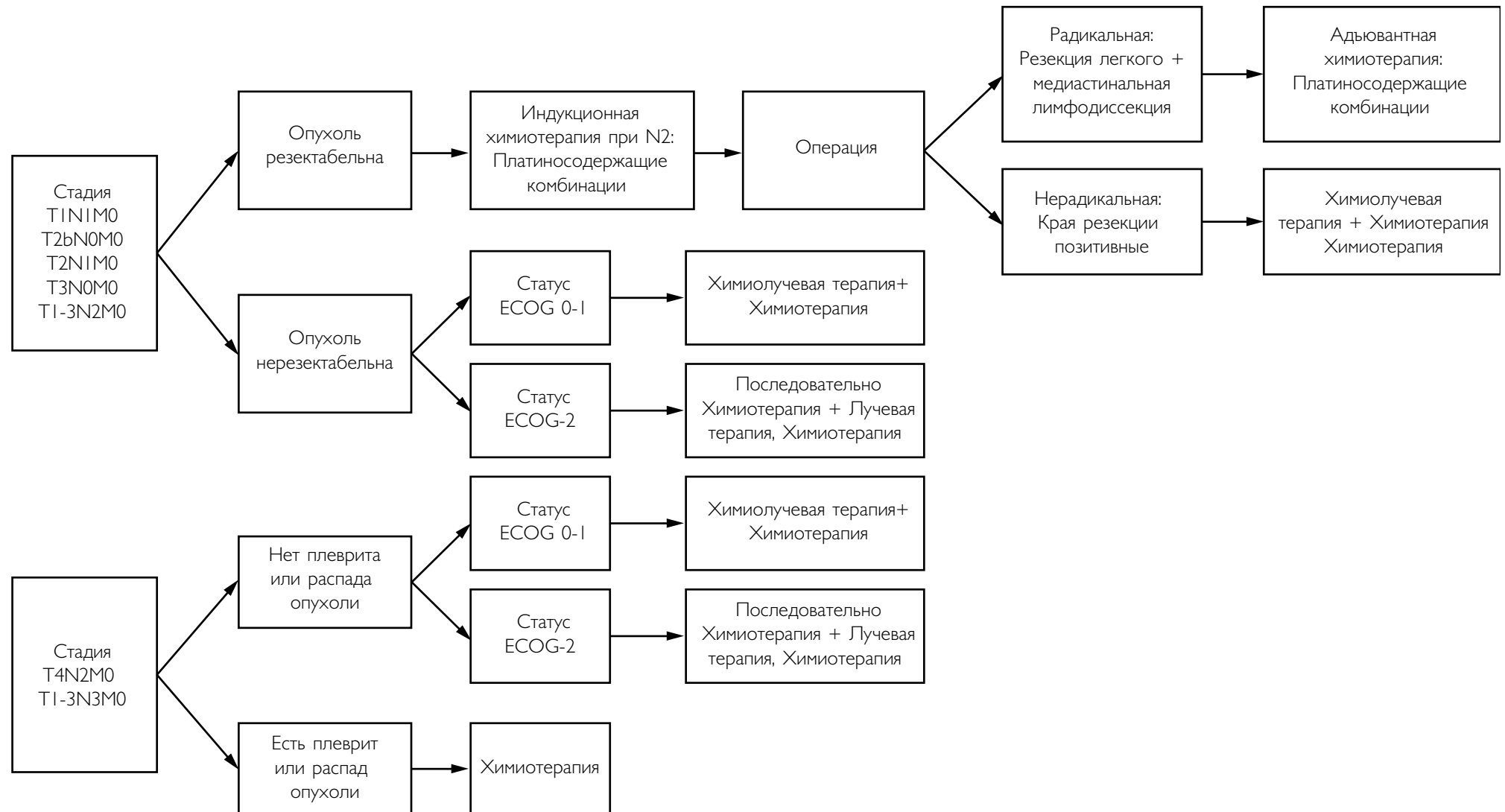


Рисунок 3

