

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

I. 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 (TTF1 – аденокарцинома, P63/P40 – плоскоклеточный рак).

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 смешанного – адено-плоскоклеточного) рака целесообразно проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) и инверсии гена ALK. Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случаях плоскоклеточного рака или при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых больных. Если определение статуса генов EGFR и ALK при неплоскоклеточном НМРЛ недоступно, то его можно определить в рамках программы «Совершенствование системы молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации» (подробно на сайте www.cancergenome.ru).

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, 2009) с учетом предоперационного обследования и операционных находок.

2. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ НМРЛ

2.1. IA, B СТАДИИ

Адьювантная химиотерапия не проводится.

2.2. II-IIIА СТАДИИ

Адьювантная химиотерапия после радикальных операций показана, так как улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость.

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

Адьювантная химиотерапия двухкомпонентными платиносодержащими комбинациями должна начинаться сразу по восстановлению пациента после оперативного вмешательства (1 мес.).

Для адьювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации. Наиболее изученной и часто применяемой является комбинация винорельбин и цисплатин (Таб. 1).

Таблица 1. Режим адьювантной химиотерапии после оперативного вмешательства.

Винорельбин 25 мг/м ² 1,8,15 день в/в Цисплатин 80 мг/м ² в 1 день в/в Повторные циклы через 28 день
--

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

Адьювантная химиотерапия должна включать 4 курса.

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

Одновременная химиолучевая терапия показана больным с ECOG 0-1, при ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов. Неoadьювантная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов с IIIA-N2 стадией заболевания в качестве этапа комбинированного лечения.

2.3. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ НМРЛ

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

2.4. IIIВ СТАДИЯ (T4N2M0, T1-3N3M0)

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

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

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

Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин I раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией.

Таблица. 2. Оптимальные режимы, применяемые в лечении IIIА, В стадии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с лучевой терапией.

Паклитаксел 50 мг/м ² 1,8,15 дни в/в Карбоплатин АUC-21,8,15 дни в/в
--

Паклитаксел 50 мг/м ² 1,8,15 дни в/в Цисплатин 25 мг/м ² 1,8,15 дни в/в
--

Таблица. 3. Минимальные режимы, применяемые в лечении IIIА, В стадии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с лучевой терапией.

Этопозид 100 мг/м ² 1,8,15 дни в/в Цисплатин 25 мг/м ² в 1,8,15 дни в/в
--

Этопозид 100 мг/м ² 1,8,15 дни в/в Карбоплатин АUC-21,8,15 дни в/в
--

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

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, и пеметрекседом увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и контролируют симптомы болезни.

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

У пациентов с наличием мутаций гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в 19 и/или 21 экзонах в качестве терапии первой линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб)*. При отсутствии активирующей мутации/инверсии молекулярно-направленная терапия (гефитиниб, эрлотиниб, кризотиниб) не показана.

У пациентов с инверсией гена ALK (метод диагностики – FISH) в качестве I линии лечения показан кризотиниб.

Молекулярно-направленная терапия может быть назначена ослабленным больным (ECOG 3-4).

Для пожилых пациентов или больных с ECOG 2, рекомендовано использование монотерапии одним из препаратов (винорельбин, гемцитабин).

У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проводится 4-6 курсов химиотерапии с последующим динамическим наблюдением (обследование каждые 2 месяца).

Оценка эффективности лечения проводится каждые 2-3 курса химиотерапии.

В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначаются бисфосфонаты, при угрозе перелома либо с обезболивающей целью проводится паллиативная лучевая терапия

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

Оптимальный объем химиотерапии

Лечение назначается с учетом предиктивных и прогностических факторов.

У больных с неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе определяются мутации EGFR и инверсии ALK. При наличии мутации EGFR больным в первой линии назна-

чают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – эрлотиниб или gefитиниб¹. При наличии инверсии ALK больным (предпочтительно в первой линии) назначают кризотиниб. Если мутации не обнаружены, проводится химиотерапия, предпочтителен режим пеметрексед + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин с или без бевацизумаба. Молекулярно-направленная (таргетная) терапия должна продолжаться непрерывно до появления признаков прогрессирования процесса. Однако, при локальном прогрессировании в головном мозге оправдано и возможно продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной лучевой терапией (в т.ч. стереотаксической лучевой терапией или радиохимиотерапией) или в сочетании с оперативным удалением солитарного очага.

Больным плоскоклеточным НМРЛ назначают платиносодержащие режимы с включением гемцитабина или винорельбина.

Поддерживающая терапия

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

Минимальный объем 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.

Таблица 4. Активные режимы химиотерапии НМРЛ.

Этопозид 120 мг/м ² в 1-3 день в/в Цисплатин 80 мг/м ² в 1 день в/в Каждые 3 недели
Винорельбин 25 мг/м ² 1,8 день в/в Цисплатин 80 мг/м ² в 1 день в/в Каждые 3 недели

¹ Для больных с мутациями EGFR, ранее не получавших ингибиторы тирозинкиназы EGFR, в Европе зарегистрирован препарат афатиниб (Гиотриф), в США он зарегистрирован в качестве 1-й линии для больных с делецией в 19 экзоне и мутацией L858R EGFR

Винорельбин 25 мг/м ² 1,8,15 день в/в Каждые 4 недели
Этопозид 100 мг/м ² в 1-3 день в/в Карбоплатин АUC-5 в 1 день в/в Каждые 3 недели
Паклитаксел 175 мг/м ² в 1 день Карбоплатин АUC 5-6 1 день Каждые 3 недели
Гемцитабин 1000 мг/м ² 1 и 8 дни Цисплатин 80 мг/м ² 1 день Каждые 3 недели
Пеметрексед 500 мг/м ² 1 день Цисплатин 75 мг/м ² Каждые 3 недели
Паклитаксел 175 мг/м ² 1 день Цисплатин 80 мг/м ² 1 день Каждые 3 недели
Доцетаксел 75 мг/м ² 1 день Каждые 3 недели
Пеметрексед 500 мг/м ² 1 день Каждые 3 недели
Гемцитабин 1000 мг/м ² 1 и 8 дни Карбоплатин АUC5 1 день Каждые 3 недели

3.2. ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

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

Вторая линия химиотерапии должна назначаться только при прогрессировании опухолевого процесса

Препараты, рекомендованные ASCO NCCN:

- доцетаксел,
- пеметрексед (при неплоскоклеточном НМРЛ)
- эрлотиниб (если ранее не применялся)
- гефитиниб (если ранее не применялся)
- кризотиниб (при транслокации ALK, если ранее не применялся)

Возможно использование одной из платиновых комбинаций в случае, если в первой линии лечения применялись ингибиторы тирозинкиназы EGFR или кризотиниб, и монотерапия гемцитабином или винорельбином (при ECOG 2).

У пациентов, получающих в первой линии ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб) в случае прогрессирования опухолевого процесса, со-

проводящегося клиническими симптомами, возможно использование одной из платиновых комбинаций на фоне продолжения приема эрлотиниба или gefitiniba. При бессимптомном прогрессировании допустимо продолжение монотерапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR.

4. СХЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО



