

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**Цитирование:** Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 20–29.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s-20-29

**Ключевые слова:** НМРЛ, аденокарцинома, рак легкого, транслокация ALK.

## 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 (ТТФИ – аденокарцинома, Р63/Р40 – 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 рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR (18, 19 и 21 экзоны) и транслокации 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.

### Обследование пациента включает в себя:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови;
- коагулограмму;
- общий анализ мочи;
- электрокардиографию;
- компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки;
- фибробронхоскопию;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (КТ выполняется для уточнения изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета;
- КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) (ПЭТ/КТ выполняется для оценки распространенности опухолевого процесса, связи опухоли с окружающими тканями, метаболической активности опухолевых очагов).

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ СТАДИЙ

### IA стадия

Адювантная химиотерапия не проводится.

### IB стадия

Наблюдение или адъювантная химиотерапия для больных высокого риска: опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка, атипичная резекция, Nx.

Паллиативную химиотерапию (см. ниже) применяют как самостоятельный вариант лечения (при отсутствии противопоказаний) в случаях невозможности проведения хирургического или лучевого лечения (см. Лекарственное лечение больных IV стадией).

### II-IIIА стадии

Адювантная химиотерапия после радикальных операций показана, так как улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость. При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения проводится химиолучевая терапия, или лучевая терапия, или химиотерапия.

Адювантную химиотерапию начинают проводить не позднее 8 недель после операции при восстановлении пациента (ECOG 0-1), проводится 3-4 цикла лечения. Для адъювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов III поколения или этопозида. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания

винорельбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплоскоклеточном раке легкого оправдано применение режима пеметрексед + цисплатин. При противопоказаниях к применению цисплатина можно использовать карбоплатин.

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 болезни в качестве этапа комбинированного лечения.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения) (см. Лекарственное лечение больных IV стадией).

### **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.

Режимы адьювантной и неoadьювантной химиотерапии НМРЛ

- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й и 3-й день 28-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- 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 и 8-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- 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 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.
- Паклитаксел 175 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 лечения.

### **IIIВ 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. 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. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цис/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 1. Режимы, часто применяемые в лечении IIIA, B стадии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с лучевой терапией.**

Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в Карбоплатин АUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
Паклитаксел 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в Цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в Цисплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в Карбоплатин АUC-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

Гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами при выборе варианта лечения.

#### 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 эффективно контролируют 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), назначенный больным в удовлетворительном состоянии (и без кровохаркания) в сочетании с химиотерапией, применяется до прогрессирования процесса.

Для пациентов с наличием мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в 18-м, 19-м или 21-м экзонах в качестве терапии первой линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб). При выявлении мутации гена EGFR в 19-м (Del) экзоне назначение афатиниба в первой линии лечения позволяет увеличить выживаемость в сравнении с химиотерапией.

Пациентам с транслокацией гена ALK (метод диагностики – FISH, ИГХ, ПЦР) в качестве первой линии лечения показан кризотиниб.

Молекулярно-направленная терапия может быть назначена ослабленным больным (ECOG 3-4), имеющим в опухоли молекулярную мишень для ее применения.

Для лечения пожилых пациентов или больных с ECOG 2 рекомендовано использование монотерапии одним из препаратов (винорелбин, пеметрексед, 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 или деносумаб, 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 неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе проводится генетический анализ для определения наличия мутаций гена EGFR (18-й, 19-й и 21-й экзоны) и транслокации ALK. При наличии мутации EGFR больным в первой линии назначают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – афатиниб, эрлотиниб или гефитиниб. При наличии транслокации ALK больным (предпочтительно в первой линии) назначают кризотиниб. Если мутации не обнаружены, проводится химиотерапия, предпочтителен режим пеметрексед + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин с бевацизумабом или без него.

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 ингибиторами тирозинкиназ с одновременной лучевой терапией (в том числе стереотаксической лучевой терапией или радиохирургией) или в сочетании с оперативным удалением солитарного очага.

### Поддерживающая терапия

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.

У пациентов с мутацией гена EGFR (18-й/19-й/21-й экзоны) в опухоли после проведения цитотоксической терапии в первой линии целесообразно продолжение терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR (афатиниб/гефитиниб/эрлотиниб) в качестве поддерживающей терапии непрерывно до клинико-рентгенологического прогрессирования опухолевого процесса.

**Таблица 2. Активные режимы химиотерапии НМРЛ.**

<p>Этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й день в/в. Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в/в. Каждые 3 недели.</p>
<p>Винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день в/в. Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день в/в. Каждые 3 недели.</p>
<p>Винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й день в/в. Каждые 4 недели.</p>
<p>Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й – 3-й день в/в. Карбоплатин АUC-5 в 1-й день в/в. Каждые 3 недели.</p>
<p>Паклитаксел 175-200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Карбоплатин АUC 5-6 в 1-й день. Каждые 3 недели.</p>
<p>Гемцитабин 1000-1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни. Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Каждые 3 недели.</p>
<p>Пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>. Каждые 3 недели с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5-7 дней до начала курса.</p>
<p>Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Каждые 3 недели.</p>
<p>Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Каждые 3 недели.</p>
<p>Пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день. Каждые 3 недели.</p>
<p>Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни. Карбоплатин АUC5 в 1 день. Каждые 3 недели.</p>

## **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

Для пациентов с известными активирующими мутациями в опухоли (EGFR, ALK), 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 тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) или ALK (кризотиниб), в случае прогрессирования опухолевого процесса, сопровождающегося клиническими симптомами, при ECOG 0-1 возможно использование одной из платиновых комбинаций. После окончания курсов второй линии цитотоксической химиотерапии возможно продолжение приема ингибиторов тирозинкиназы EGFR при подтверждении присутствия исходной активирующей мутации (рeбиопсия, повторное тестирование).

Пациентам в ослабленном состоянии (ECOG = 2) возможно проведение монотерапии гемцитабином или винорельбином до клинического прогрессирования.

При невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном раке легкого оправдана попытка молекулярно-направленной терапии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб.) При эффективности/стабилизации лечение может быть продолжено до клинического прогрессирования.

Препараты, рекомендованные к применению:

- таксаны (доцетаксел, паклитаксел);
- пеметрексед (при неплоскоклеточном НМРЛ);
- гемцитабин;
- ингибиторы тирозинкиназы EGFR (эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб);
- кризотиниб (при транслокации ALK, если ранее не применялся);
- винорельбин.

## **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. 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.

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

Развитие метастазов в головном мозге на фоне эффективной таргетной терапии (гефитиниб, 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**


