

# 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 / 2224-5057-2017-7-3s2- 28-42

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

## I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) по системе TNM представлена в табл. I.

**Таблица I. Классификация немелкоклеточного рака легкого по системе TNM**

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, b, 2a T2b	N1 N0	M0
IIB	T2b T3	N1 N0	M0
IIIA	T1, 2 T3 T4	N2 N1, 2 N0, 1	M0 M0
IIIB	T4 T любая	N2 N3	M0 M0
IV	T любая	N любая	M1a, b

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

**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 : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 28–42.

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.

## I. 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 (возможна и цитологическая) верификация диагноза. Следует стремиться к уточнению морфологической формы рака легкого – аденокарцинома/плоскоклеточный/крупноклеточный, при возможности с использованием ИГХ исследования.

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) рака рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 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. Учитывая гетерогенность опухолей и появление новых мутаций, следует иметь ввиду целесообразность повторных биопсий с целью изменения лечебной тактики. Для назначения иммунотерапии пембролизумабом необходимо исследование экспрессии PD–L1 опухолевыми клетками любым валидированным методом.

Возможность ХТ зависит от объективного состояния больного, распространенности процесса, наличия и выраженности сопутствующей патологии.

### I.1. Обследование

Обследование больного включает:

- **сбор анамнеза и осмотр;**
- **клинический анализ крови;**
- **биохимический анализ крови;**
- **коагулограмму;**
- **общий анализ мочи;**
- **ЭКГ;**
- **R-графию или КТ органов грудной клетки;**
- **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/МРТ головного мозга с контрастным усилением по направлению невролога;**
- **биопсию опухоли с определением морфологического типа НМРЛ;**
- 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 для оценки распространенности опухолевого процесса;
- молекулярно-генетическое исследование и определение биомаркеров в опухоли: наличие активирующих мутаций EGFR, транслокации гена ALK, ROS1, экспрессии PD-L1.
- С целью прогнозирования возможных дальнейших опций таргетной терапии у больных с генетическими изменениями и определения частоты данных изменений в Российской популяции рекомендуется после определения активирующих мутаций и экспрессии PD-L1 тестирование на мутацию BRAF V600E, MET амплификацию или мутацию в 14 экзоне, RET реаранжировку, мутацию HER2 и KRAS.

## 2. ЛЕЧЕНИЕ

### 2.1. Локализованные стадии

#### 2.1.1. Адьювантная терапия

##### 2.1.1.1. Общие принципы адьювантной терапии

Адьювантная ХТ проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. При планировании адьювантной 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 в сочетании с отсутствием региональных метастазов, являющихся прогностически благоприятными, адьювантная ХТ обладает минимальной эффективностью.

При проведении адъювантной ХТ следует использовать стандартные режимы с соблюдением оптимальной дозовой интенсивности, по возможности избегать необоснованных редуций доз препаратов, увеличения интервалов между курсами, уменьшения числа курсов. После радикальных операций, начиная с IV стадии НМРЛ, показано проведение адъювантной ХТ, которая улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость. Адъювантную ХТ начинают не позднее 8 нед. после операции при восстановлении пациента (ECOG 0–I). Могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов III поколения или эпопозида, всего проводится 4 цикла лечения. 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 адъювантном режиме не проводится. Рекомендуемые режимы адъювантной 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 2.3).

### **2.1.1.2. Показания к проведению адъювантной химиотерапии**

#### **IA СТАДИЯ**

Адъювантная ХТ не показана.

#### **IB СТАДИЯ**

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

#### **II–IIIА СТАДИИ**

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

При исходно не резектабельной опухоли у больных в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–I балл) на первом этапе проводится одновременная химиолучевая терапия; при состоянии по шкале ECOG 2 балла предпочтительнее последовательное использование двух методов: ЛТ с последующими 3–4 консолидирующими курсами ХТ.

Неоадъювантная ХТ химиотерапия (2 курса) может рассматриваться у пациентов с IIIА стадией за счет N2 (доказанного морфологически или при ПЭТ/КТ) 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. Рекомендуемые режимы адьювантной и неoadьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого**

<b>Винорелбин</b> 25–30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; до 4 циклов
<b>Этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й и 3-й дни + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 4 нед.; до 4 циклов
<b>Паклитаксел</b> 175–200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>карбоплатин</b> АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до 4 циклов
<b>Доцетаксел</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до 4 циклов.
<b>Гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до 4 циклов
<b>Пеметрексед</b> 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед.; до 4 циклов с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала каждого цикла (только неплоскоклеточный НМРЛ)

## 2.2. Местнораспространенная (IIIВ) стадия

Химиолучевая терапия является стандартным подходом при лечении больных местнораспространенным (не операбельным) НМРЛ.

Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако она более токсична и проводится только больным в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–I балл). При состоянии по шкале ECOG 2 предпочтительнее последовательное применение химио- и лучевой терапии. Планируемая СОД должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем ХТ 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 ЛТ.

При IIIВ стадии стандартно используют двухкомпонентные платиновые комбинированные режимы ХТ (табл. 2). При противопоказаниях к химиолучевому лечению проводится системная ХТ (см. раздел 2.3.).

**Таблица 2. Рекомендуемые режимы химиотерапии немелкоклеточного рака легкого IIIА, В стадий в комбинации с лучевой терапией**

<b>Паклитаксел</b> 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + <b>карбоплатин</b> АUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
<b>Паклитаксел</b> 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + <b>цисплатин</b> 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
<b>Этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + <b>карбоплатин</b> АUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в
<b>Этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + <b>цисплатин</b> 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в

## 2.3. Метастатическая (IV) стадия

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

### 2.3.1. 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 (19 и 21 экзоны) или транслокаций ALK и ROS1 оптимальным является назначение таргетной терапии. При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений следует иметь в виду возможность новой опции лечения распространенного НМРЛ - иммунотерапии (пембролизумабом), для чего необходимо исследование экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками с использованием валидированного теста; при назначении ниволумаба во второй линии терапии исследования экспрессии PD-L1 не требуется (см. раздел 2.3.2.1). В остальных случаях проводится ХТ (см. раздел 2.3.2.2).

### 2.3.2. Лекарственная терапия I линии

#### 2.3.2.1. Молекулярно-направленная терапия EGFR (+), ALK/ROS1 (+) немелкоклеточного рака легкого

- Для пациентов с мутациями гена EGFR в 19 или 21 экзонах в качестве терапии I линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб). При выявлении мутации EGFR в 19 (Del) экзоне назначение афатиниба в I линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с химиотерапией. Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ I линии, ХТ 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 лечения является кризотиниб по 250 мг 2 раза/сут. до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении транслокации ALK после начала I линии ХТ возможно ее 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).

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

### 2.3.2.2. Химиотерапия

Наиболее эффективны двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорелбином, гемцитабином, таксанами, 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 раке без инвазии в магистральные сосуды больным в удовлетворительном общем состоянии без кровохаркания и применяется до прогрессирования процесса.

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 производными платины (оптимальный вариант) при переносимости.

При контроле роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проводятся 4 курса ХТ, в случае нарастающего объективного эффекта число курсов может быть увеличено до 6 с последующим динамическим наблюдением (обследование каждые 3 мес.). Оценка эффективности лечения проводится каждые 2 курса химиотерапии.

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.

### 2.3.2.3. Иммуноterapia

В качестве иммунотерапии I линии применяется анти-PD-I МКА пембролизумаб, показанный при распространенном 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. 3.

**Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии I линии немелкоклеточного рака легкого IV стадии**

<b>Химиотерапия</b>
<b>Этопозид</b> 100 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1–3-й дни + <b>карбоплатин</b> АUC-5 в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Винорелбин</b> 25–30 мг/м <sup>2</sup> в/в (или 60–80 мг/м <sup>2</sup> внутрь) в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Паклитаксел</b> 175–200 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день + <b>цисплатин</b> 80 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Паклитаксел</b> 175–200 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>карбоплатин</b> АUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4–6 курсов +/- <b>бевацизумаб</b> 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования
<b>Гемцитабин</b> 1000–1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 80 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Гемцитабин</b> 1000–1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>цисплатин</b> 40 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Гемцитабин</b> 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + <b>карбоплатин</b> АUC5 в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Пеметрексед</b> 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + <b>цисплатин</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала курса, всего 4–6 курсов +/- <b>бевацизумаб</b> 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования
<b>Винорелбин</b> 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 дни 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., 4–6 курсов
<b>Этопозид</b> 120 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Гемцитабин</b> 1000–1250 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Доцетаксел</b> 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4–6 курсов
<b>Пеметрексед</b> 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала курса
<b>Таргетная терапия</b>
<b>Гефитиниб</b> по 250 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активированных мутаций EGFR
<b>Эрлотиниб</b> по 150 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активированных мутаций EGFR
<b>Афатиниб</b> по 40 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активированных мутаций EGFR
<b>Кризотиниб</b> по 250 мг 2 раза/сут. внутрь длительно при мутациях ALK и ROS1
<b>Иммуноterapia</b>
Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 в $\geq 50\%$ опухолевых клеток



#### **2.3.2.4. Поддерживающая терапия**

При стабилизации или регрессии после 4–6 курсов лечения заболевания может быть продолжена поддерживающая терапия 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.

#### **2.3.3. Лекарственная терапия II линии**

Выбор терапии II линии зависит от того, какие препараты и с каким эффектом были использованы ранее, и может уменьшать выраженность симптомов рака легкого, а также увеличивать продолжительность жизни. Эта терапия должна назначаться только при прогрессировании опухолевого процесса. Оценка эффекта выполняется каждые 6–8 нед., предпочтительный метод – КТ.

##### **2.3.3.1. Немелкоклеточный рак легкого без активирующих мутаций**

Пациентам в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–I балл) возможно назначение платиновых комбинаций, ослабленным больным (состояние по шкале ECOG 2 балла) – монотерапии пеметрекседом, 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:

- ниволумаб рекомендуется в дозе 3 мг/кг в/в 60-минутная инфузия каждые 2 нед. у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ;
- пембролизумаб рекомендуется в дозе 2 мг/кг каждые 3 нед. у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в  $\geq 1\%$  опухолевых клеток.

У больных аденокарциномой с прогрессированием в течение 6 мес. от начала ХТ I линии предпочтительным является назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом.

##### **2.3.3.2. При невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке легкого**

Оправдана попытка молекулярно-направленной терапии эрлотинибом, gefитинибом или афатинибом. При эффективности/стабилизации болезни лечение может быть продолжено до клинического прогрессирования.

### **2.3.3.3. Немелкоклеточный рак легкого с драйверными мутациями (EGFR, ALK, ROS1) и прогрессированием на фоне таргетной терапии**

Необходимо определить характер прогрессирования: системное, индолентное или локальное (олигопрогрессия).

- Системное прогрессирование, состояние по шкале ECOG 0–1:
  - оценить возможность ребиопсии с последующей сменой лечения и переводом на химиотерапию платиновым дублетом (+/- бевацизумаб) или доцетакселом (+/- бевацизумаб) или доцетакселом в комбинации с нинтеданибом. После окончания ХТ II линии возможно продолжение приема ингибиторов тирозинкиназ EGFR при подтверждении исходной активирующей мутации и отсутствии мутации T790M по данным ребиопсии; в этом случае у больных с делецией в 19-м экзоне EGFR после прогрессирования на фоне приема ингибиторов тирозинкиназ первого поколения возможен перевод на афатиниб.
  - 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 число пациентов; иммунотерапия анти-PD-I МКА не уступает монотерапии доцетакселом по эффективности и имеет преимущества по переносимости в этой подгруппе.
- Индолентное прогрессирование: продолжение таргетной терапии тем же ингибитором тирозинкиназы.
- Олигопрогрессия: продолжение таргетной терапии тем же ингибитором тирозинкиназы + локальный вид лечения.

### **2.3.3.4. 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 линии. III и IV линии терапии могут быть назначены пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–I балл) при наличии не использованных ранее лечебных опций.

## **2.3.4. Паллиативная лучевая терапия**

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

### 2.3.5. Метастазы в головном мозге

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 ЛТ (на весь головной мозг в РОД 2,5–3 Гр, СОД 30 Гр) и/или стереотаксическая ЛТ или радиохирургическое лечение с последующей крупнопольной ЛТ на головной мозг.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества мозга лечение может быть начато с ХТ. Симптомные метастазы в головном мозге могут быть показанием к нейрохирургическому лечению на первом этапе с последующей химиолучевой терапией. Высокие дозы ГКС (дексаметазон до 24 мг/сут.) – обязательный компонент симптоматического лечения, направленного на уменьшение отека вещества мозга; при неэффективности ГКС в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы неэффективно и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

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

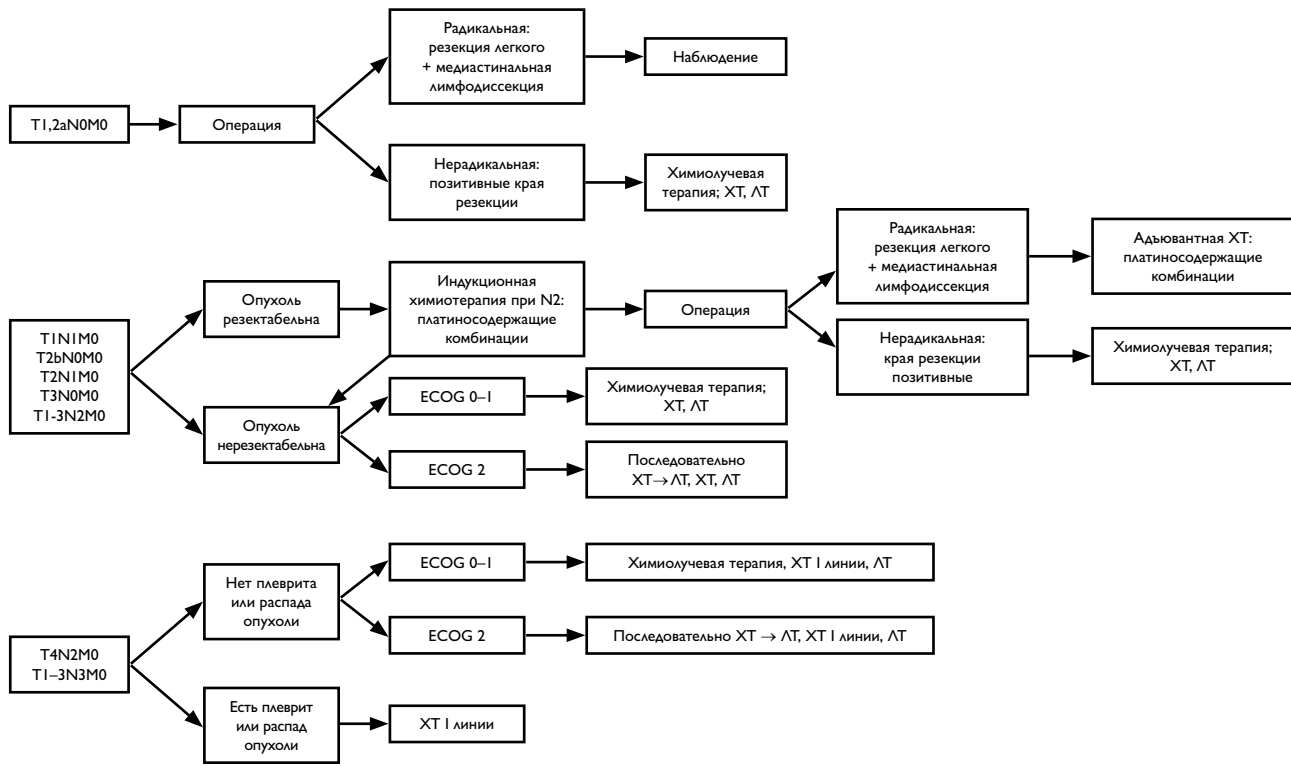
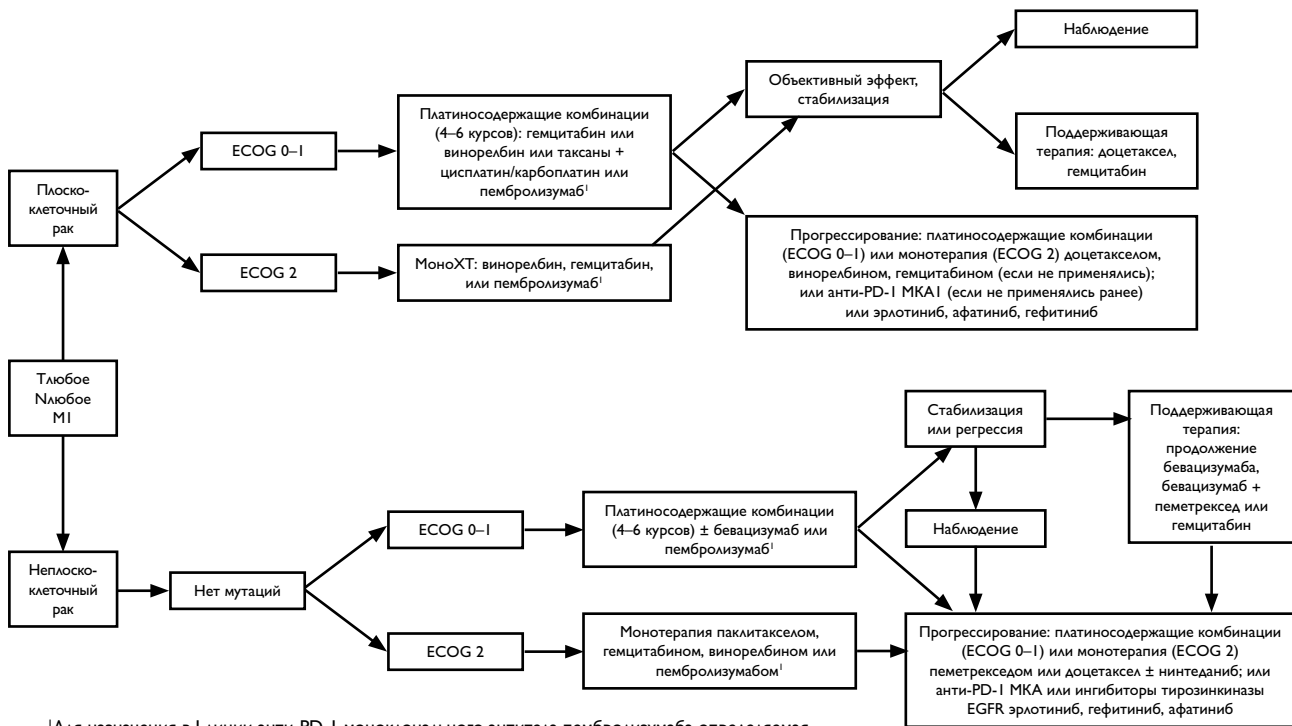
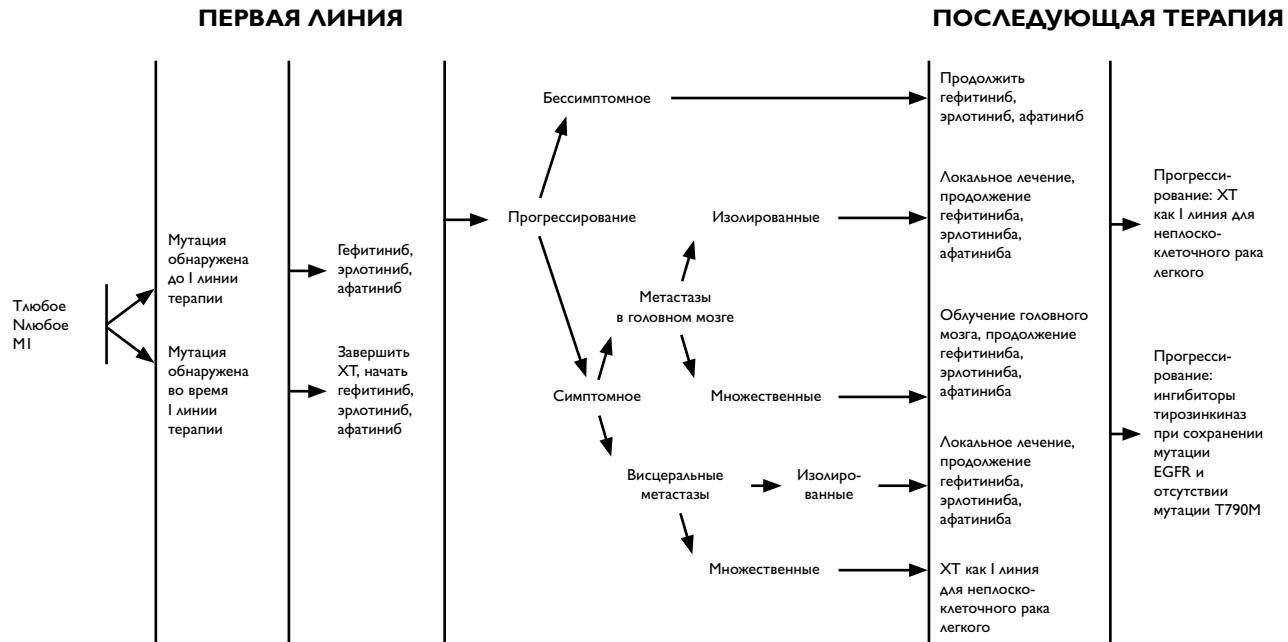


Рисунок. I. Рекомендуемый алгоритм лечения немалкоклеточного рака легкого I-III стадий



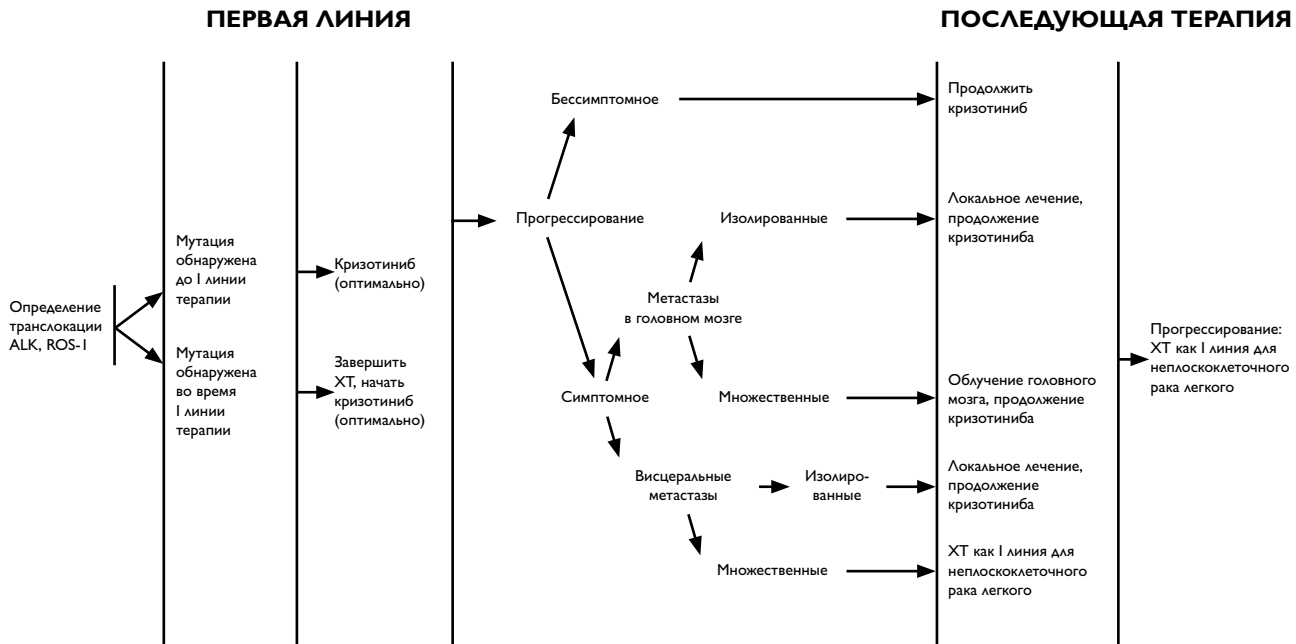
<sup>1</sup>Для назначения в I линии анти-PD-I моноклонального антитела пембролизумаба определяемая валидированным тестом экспрессия PD-L1 должна быть  $\geq 50\%$ , во 2-й линии -  $\geq 1\%$ . Вводимая 1 раз в 3 недели доза пембролизумаба в I линии терапии составляет 200 мг, во II линии - 2 мг/кг веса

Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака легкого IV стадии



Периодичность обследования – каждые 3 мес. или по клиническим показаниям

Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака легкого IV стадии при EGFR(+) мутации



Периодичность обследования – каждые 3 мес. или по клиническим показаниям

**Рис. 4.** Рекомендуемый алгоритм лечения немелкоклеточного рака легкого IV стадии при транслокации ALK, ROS-1