

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Коллектив авторов: Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2- 43-47

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, локальная стадия болезни, распространенная стадия болезни, химиотерапия, лучевая терапия.

I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Определение стадии мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) осуществляется с помощью классификации TNM (7-е издание, 2009 г.) (табл. 1).

Таблица 1. Система стадирования мелкоклеточного рака легкого по TNM (7-е издание, 2009 г.)

Стадия	T	N	M
Окультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b T1 T2a	N0 N1 N1	M0 M0 M0
IIВ	T2b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1-2 T3 T4	N2 N1-2 N0-1	M0 M0 M0
IIВ	T1-2 T3 T4	N3 N3 N2-3	M0 M0 M0
IV	Любое T Любое T	Любое N Любое N	M1a M1b

Цитирование: Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С 43-47.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз МРЛ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий и включает в себя:

- **сбор анамнеза и осмотр;** осмотр включает в себя пальпацию всех групп периферических лимфатических узлов, аускультацию грудной клетки, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов;
- **определение статуса курения;**
- **общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, электролитов, общего кальция, ЛДГ, креатинина, глюкозы;**
- **R-графию органов грудной клетки;** КТ органов грудной клетки с контрастированием – по показаниям;
- **УЗИ органов брюшной полости с включением в обследование надпочечников и малого таза;** КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием – по показаниям;
- **фибробронхоскопию с биопсией первичного очага с последующим морфологическим исследованием;**
- биопсию метастатического очага – по показаниям;
- иммуногистохимическое исследование биопсийного материала;
- **КТ/МРТ головного мозга;**
- ПЭТ/КТ в случае предполагаемой локальной стадии болезни;
- торакоцентез или торакоскопию при подозрении на плеврит;
- оценку ФВД;
- радиоизотопное исследование скелета + рентгенологическое исследование зон накопления радиофармпрепарата;
- одностороннюю биопсию костного мозга – в случае нейтропении или тромбоцитопении;
- эндоскопическую биопсию лимфатических узлов средостения – в случае предполагаемой локальной стадии болезни.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Локальная стадия болезни (0-II)

- T1-2N0 (при морфологическом подтверждении N0) – **хирургическое лечение**
- При выявлении после операции N0 – **химиотерапия (4–6 циклов)**

- При выявлении после операции N+ – **химиолучевая терапия (с 4–6 циклами химиотерапии)**.
- T1-2N0 (при отсутствии или невозможности морфологического подтверждения N0):
 - общее состояние по ECOG 0–2 – **химиолучевая терапия** (синхронная или последовательная) **4–6 циклов**;
 - общее состояние по ECOG 3–4 (связано с опухолевым процессом) – **химиотерапия 4–6 циклов +/– лучевая терапия**;
 - общее состояние по ECOG 3–4 (не связано с опухолевым процессом) – **симптоматическая терапия**.

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии при локальной стадии представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии при локальных стадиях мелкоклеточного рака легкого

Схема
Цисплатин 60 мг/м ² в 1-й день в/в и этопозиг 120 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни в/в каждые 3 нед.
Цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день в/в и этопозиг 100 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни в/в каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день в/в и этопозиг 100 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни в/в каждые 3 нед.
В случае синхронной химиолучевой терапии: цисплатин 60 мг/м ² в 1-й день в/в и этопозиг 120 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни в/в каждые 3 нед.
Лучевая терапия должна быть начата как можно раньше, одновременно с 1-м или 2-м курсом химиотерапии. Объемы облучения определяются в соответствии с данными предварительно проведенных КТ или ПЭТ и включают визуальную первичную опухоль и вовлеченные группы лимфоузлов. При проведении лучевой терапии после химиотерапии в объем облучения включается только остаточная опухоль и те зоны лимфоузлов, которые были вовлечены в процесс до начала химиотерапии, но не весь прежний объем! Дозы радикального облучения в традиционном режиме составляют 60–66 Гр по 2 Гр за фракцию либо по 1,5 Гр дважды в сутки до суммарной дозы 45 Гр.

Оценка эффекта осуществляется после 4 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения. После завершения 4 циклов химиотерапии проводится профилактическое облучение головного мозга. Оптимальная схема – 25 Гр за 10 фракций.

3.2. Распространенная стадия болезни (III–IV)

3.2.1. Без метастазов в головном мозге и симптомов со стороны метастатических очагов

- 3.2.1.1.** Общее состояние по ECOG 0–2 либо 3–4 вследствие опухолевого процесса – **химиотерапия (4–6 циклов)**. При достижении полного (или близкого к полному) клинического ответа возможно проведение облучения первичной опухоли и зон вовлеченных лимфоузлов, предпочтительно в ускоренном режиме (по 1,5 Гр дважды в сутки с интервалом 6 часов до 51–54 Гр). Профилактическое облучение головного мозга не показано.

3.2.1.2. Общее состояние 3–4, не связанное с опухолевым процессом, – **симптоматическая терапия.**

3.2.2. При наличии симптомов со стороны метастатических очагов

3.2.2.1. Синдром сдавления верхней полой вены, одышка вследствие ателектаза легкого, метастазы в костях – **химиотерапия (4–6 циклов) +/– палиативная лучевая терапия с целью купирования симптомов**; при высоком риске перелома кости – хирургическое лечение (костно-пластические операции) и **лучевая терапия.**

3.2.2.2. Компрессия спинного мозга – **лучевая терапия** (оптимальные сроки начала облучения – в первые 24 часа после возникновения симптомов, проводится на фоне гормонотерапии дексаметазоном 16–32 мг в сутки) **с последующей химиотерапией (4–6 циклов)**; при наличии угрожающих жизни симптомов – химиотерапия.

3.2.3. Метастазы в головном мозге

3.2.3.1. Бессимптомные – **химиотерапия (4–6 циклов) с последующим облучением головного мозга.**

3.2.3.2. При наличии неврологических симптомов – **облучение головного мозга с последующей химиотерапией (4–6 циклов)**; при наличии угрожающих жизни симптомов – химиотерапия.

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии при распространенных стадиях МРЛ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии при распространенных стадиях мелкоклеточного рака легкого

Схема
Цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день в/в и этопозиг 100 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни в/в каждые 3 нед.
Цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день в/в и этопозиг 80 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й в/в каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день в/в и этопозиг 100 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни в/в каждые 3 нед.
Цисплатин 25 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни в/в и этопозиг 100 мг/м ² в 1-й, 2-й, 3-й дни в/в каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC 5 в 1-й день в/в и иринотекан 50 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в каждые 3 нед.
Цисплатин 60 мг/м ² в 1-й день в/в и иринотекан 60 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в каждые 3 нед.
Цисплатин 30 мг/м ² в 1-й, 8-й дни в/в и иринотекан 65 мг/м ² в 1-й, 8-й дни в/в каждые 3 нед.

Оценка эффекта осуществляется после каждых 2–3 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

3.3. Прогрессирование после первичного лечения

В случае прогрессирования проводится терапия второй линии, выбор которой зависит от общего состояния больного и длительности безрецидивного периода: при прогрессировании в сроки до 6 мес. – вторая линия химиотерапии, более 6 мес. – возобновление первоначальной схемы. При общем состоянии по ECOG 3–4 – паллиативное облучение симптоматических очагов. Режимы лекарственной терапии второй линии представлены в табл. 4.

Таблица 4. Режимы лекарственной терапии второй линии (при прогрессировании после первичного лечения)

Схема
Топотекан 1,5 мг/м ² с 1-го по 5-й дни в/в каждые 4 нед.
Иринотекан 125 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни в/в каждые 4 нед. либо 350 мг/м ² в 1-й день в/в каждые 3 нед.
Доцетаксел 75–100 мг/м ² в 1-й день в/в каждые 3 нед.
Этопозиг 100 мг с 1-го по 10-й дни внутрь каждые 3 нед.
Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
Циклофосфамид 600 мг/м ² в 1-й день в/в, доксорубицин 50 мг/м ² в 1-й день в/в и винкристин 1,4 мг/м ² в 1-й день в/в каждые 3 нед.

Оценка эффекта осуществляется после каждых 2 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения

4. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика МРЛ связана с отказом от курения.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

После достижения максимального эффекта (полный регресс, частичный регресс или стабилизация) наблюдение осуществляется каждые 3–4 мес. в течение 1–2 лет, каждые 6 мес. в течение последующих 3–5 лет, далее – ежегодно. Наблюдение включает в себя **физикальный осмотр, R-графию грудной клетки** (КТ грудной клетки – по показаниям), **УЗИ брюшной полости с исследованием надпочечников и малого таза** (КТ/МРТ – по показаниям). Выполнение ПЭТ/КТ с целью диспансерного наблюдения не показано. В случае достижения полного регресса опухоли появление очагов в легких следует расценивать как возможное новое новообразование, требующее проведения диагностических процедур, указанных в разделе диагностика.