



Химиотерапия рака легких

Деменёва Е. С.
Медико-профилактический факультет
Гр 604

Актуальность проблемы

Рак легкого - острейшая проблема современной онкологии. По заболеваемости он занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности - 1-е место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире.

Каждый четвертый больной среди общего числа вновь зарегистрированных онкологических больных и каждый третий, умирающий от этих болезней - это больные раком легкого. От рака легкого ежегодно умирает больше больных, чем от рака простаты, молочной железы и толстой кишки вместе взятых.

Принципиально важным является деление рака легкого по морфологическому признаку на 2 категории:

немелкоклеточный рак (НМРЛ) и мелкоклеточный рак (МРЛ).

НМРЛ, объединяя плоскоклеточный, аденокарциному, крупноклеточный и некоторые редкие формы, составляет приблизительно 75 -80%. На долю МРЛ относится 20-25%.

К моменту диагноза большинство больных имеет местнораспространенный (44%) или метастатический (32%) процесс.

Если учесть, что большинство случаев диагностируют в неоперабельной или условно операбельной стадии опухолевого процесса, когда имеются метастазы в лимфоузлы средостения, то становится ясным, какое важное значение имеет химиотерапия в лечении этой категории больных.

По чувствительности к ХТ все морфологические формы рака легкого делят на МРЛ, высокочувствительный к ХТ, и немелкоклеточный (НМРЛ) рак, обладающий меньшей чувствительностью к ХТ.

Активность отдельных групп химиопрепаратов при раке легкого

Группа	препарат	эффективность	
		НМРЛ	МРЛ
таксаны	Паклитаксел	21–24	52
	Доцетаксел	23-34	50
Алкилирующие препараты	Циклофосфамид	20-23	37
	Ифосфамид	15-18	50
Производные платины	Цисплатин	15-20	18
	Карбоплатин	10-17	40
Антиметаболиты	Метотрексат	20-22	29
	Гемцитабин	20-27	25
	Пеметрексед	16-23	нд

Активность отдельных групп химиопрепаратов при раке легкого

Производные нитрозомочевины	Ломустин (CCNU)	13-17	19
	Нимустин (ACNU)	15-20	50
Антибиотики	Доксорубицин	18-20	27
	Митомицин С	18-22	нд
Винкаалкалоиды	Винкристин	15-20	27
	Винбластин	15-18	нд
	Винорелбин	20-26	24
Ингибиторы топоизомераз	Иринотекан	18-32	32
	Топотекан	20-26	40
	Этопозид	15-18	40

Место химиотерапии в лечении НМРЛ

- лечение больных с распространенным процессом (III–IV стадии) – паллеативная помощь
- в качестве индукционной (предоперационной химиотерапии)
- в качестве адъювантной (послеоперационной химиотерапии)
- в комбинации с лучевой терапией при неоперабельных формах.

Химиотерапия при НМРЛ

- После радикальных операций, *начиная с НМРЛ стадии IV*, показано проведение адъювантной химиотерапии, которая улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость.
- Адъювантную ХТ начинают не позднее 8 недель после операции при восстановлении пациента (ECOG 0–1).
- ❖ *Шкала ECOG была разработана Восточной кооперативной группой исследования рака (ECOG — аббревиатура оригинального названия этой группы) в 1955 году. С целью более точной оценки эффективности различных способов лечения в ходе клинических исследований ученые этой группы разработали шкалу ECOG, основываясь прежде всего на свободе деятельности пациента после лечения.*

Химеотерапия в зависимости от стадии процесса

- IA стадия Адьювантная ХТ не проводится.
 - IB стадия адьювантная ХТ для больных высокого риска: опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка, атипичная резекция, Nx моложе 75 лет.
 - II–IIIА стадии. Для адьювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3-го поколения или этопозида.
 - IIIВ - IV стадии -преимущественно паллиативное лечение.
- ❖ *Химиотерапия может применяться как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и\или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения.*

Режимы химиотерапии в стадиях IV-IIIА

- *Цисплатин 75-80 мг/м² в/в в 1 день, винорельбин 25-30 мг/м² в/в в 1 и 8 день 21-дневного цикла;*
- *Цисплатин 75-80 мг/м² в/в в 1 день, гемцитабин 1250 мг/м² в/в в 1 и 8 день 21-дневного цикла;*
- *Цисплатин 75-80 мг/м² в/в в 1 день, этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2 и 3 день 28-дневного цикла;*
- *Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1 день, пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1 и 8 день 21-дневного цикла;*
- *Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1 день, доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1 день 21-дневного цикла;*
- *Паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин АUC=6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла.*
- ***До 4 циклов***

Режимы химиотерапии в стад IIIВ- IV

- Лечение назначается с учетом предиктивных и прогностических факторов.
- У больных с *неплюскоклеточным* НМРЛ на первом этапе определяются мутации EGFR и транслокации ALK.
- При наличии мутации EGFR больным в первой линии назначают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – эрлотиниб или gefитиниб.
- 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 или без бевацизумаба.

Таргетная терапия. Персонализированная генотип-направленная терапия.

- Практически все мутации EGFR расположены в четырех экзонах, кодирующих тирозинкиназный домен (в 18, **19**, 20, **21**-м экзонах).
- Наличие мутаций при НМРЛ указывает на более благоприятный прогноз и четко предсказывают чувствительность к тирозинкиназным ингибиторам, таким как gefitinib (иресса), erlotinib (тарцева) и afatinib.

Активные режимы химиотерапии НМРЛ в стадии III-IV

- *Этопозид* 120 мг/м² в 1-3 день в/в *Цисплатин* 80 мг/м² в 1 день в/в каждые 3 недели
- *Винорельбин* 25 мг/м² 21 и 8 день в/в *Цисплатин* 80 мг/м² в 1 день в/в каждые 3 недели
- *Винорельбин* 25 мг/м² 21,8,15 день в/в каждые 4 недели
- *Этопозид* 100 мг/м² в 1-3 день в/в *Карбоплатин* AUC-5 в 1 день в/в каждые 3 недели
- *Гемцитабин* 100-1250 мг/м² 21 и 8 дни *Цисплатин* 80 мг/м² 1 день каждые 3 недели
- *Доцетаксел* 75 мг/м² 21 день каждые 3 недели
- *Пеметрексед* 500 мг/м² 21 день каждые 3 недели

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 к применению:
 - ✓ доцетаксел,
 - ✓ пеметрексед (при неплоскоклеточном НМРЛ),
 - ✓ гемцитабин,
 - ✓ эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб (при мутации EGFR, если ранее не применялись)
 - ✓ кризотиниб (при транслокации ALK, если ранее не применялся)
- Возможно использование одной из платиновых комбинаций (при ECOG 0-1) 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 (gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб), в случае прогрессирования опухолевого процесса, сопровождающегося клиническими симптомами, возможно использование одной из платиновых комбинаций на фоне продолжения приема ингибиторов тирозинкиназ EGFR. При бессимптомном прогрессировании допустимо продолжение монотерапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR.

Принципы химиотерапии МРЛ

- МРЛ высоко чувствителен к *цитостатикам* и лучевой терапии.
- МРЛ чувствителен к *этопозиду, цисплатину, карбоплатину, паклитакселу, доцетакселу, топотекану, иринотекану, гемцитабину, циклофосфану, доксорубицину, винкристину*.
- Стандартом ХТ является сочетание этопозида с цисплатином или карбоплатином (схемы EP/EC).
- Карбоплатин используется у ослабленных больных и при нарушении функции почек.
- Обычно проводится 4-6 циклов химиотерапии 1 линии.
- Каждые 2-3 курса проводится контрольное обследование для оценки эффекта.
- В случаях необходимости оказания «срочной» помощи больному с выраженными симптомами сдавления ВПВ, возможно применение схемы CAV в 1-й линии.

Рекомендуемые режимы химиотерапии при МРЛ

режим	схема
Первая линия	
EP	Этопозид 120 мг/м ² в 1-3 дни Цисплатин 75 мг/м ² в 1 день. Интервал 21 день.
EC	Этопозид 100 мг/м ² в 1-3 дни 30 Карбоплатин AUC=5 в 1 день. Интервал 21 день.
Вторая линия	
CAV	Циклофосфан 1000 мг/м ² в 1 день Доксорубин 50 мг/м ² в 1 день Винкристин 1 мг/м ² в 1 день Интервал 21 день.
IP	Иринотекан 65 мг/м ² в 1,8 дни Цисплатин 75 мг/м ² в 1 день. Интервал 21 день.
Схемы резерва (для 2-3 линии)	
Этопозид	50 мг/м ² с 1-21 дни внутрь Интервал 28 дней
Топотекан	1,5 мг/м ² в 1-5 дни. Интервал 21 день

химиотерапия МРЛ

- При прогрессировании процесса используются схемы 2й линии (см. табл.).
- Обычно проводится не более 4х курсов.
- В случаях необходимости оказания «срочной» помощи больному с выраженными симптомами сдавления ВПВ, возможно применение схемы САУ в 1й линии.
- При метастатическом поражении костей рекомендовано применение бисфосфонатов.
- При дальнейшем прогрессировании или плохой переносимости используются схемы резерва.
- При наличии метастазов в головном мозге возможно проведение 2-3 курсов ХТ по схеме ЕР или ІР.

Список литературы

- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. ФГБУ «Российский Онкологический Научный Центр Им. Н.Н. Блохина» Рамн ФГБУ «Московский Научно-исследовательский Онкологический Институт Им. П.А. Герцена» Минздрава России.
- 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.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. Коллектив авторов: Бычков М. Б, Багрова С. Г., Борисова Т. Н., Кузьминов А. Е., Насхлеташвили Д. Р., Чубенко В. А.
- Горбунова В.А. Химиотерапия рака легкого // РМЖ. 2001. №5. С. 186