

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 XT все морфологические формы рака легкого делят на МРЛ, высокочувствительный к XT, и немелкоклеточный (НМРЛ) рак, обладающий меньшей чувствительностью к XT. |             |       |               |    |     |  |  |
|--|-------------|-------|---------------|----|-----|--|--|
| Активность отдельных групп химиопрепаратов при раке легкого  |             |       |               |    |     |  |  |
| Группа   | препарат    |       | эффективность |    |     |  |  |
|  |             | НМРЛ  | <b>*</b> *    |    | МРЛ |  |  |
| гаксаны  | Пакпитаксеп | 21–24 |               | 52 |     |  |  |

20-23

15-18

15-20

10-17

20-22

20-27

16-23

37

50

18

40

29

25

НД

Доцетаксел 23-34 50

> Карбоплатин Метотрексат

Циклофосфамид

Ифосфамид

Цисплатин

Гемцитабин

Пеметрексед

Алкилирующие

Производные

Антиметаболиты

препараты

платины

# Активность отдельных групп химиопрепаратов при раке легкого

| TRIBITOCIB OIDCIBIBIX I PYTHI ANIMIOHPCHAPATOB HPH PARC ICI KOTO |                    |       |    |  |  |  |  |
|--|--------------------|-------|----|--|--|--|--|
|  | Ломустин<br>(CCNU) | 13-17 | 19 |  |  |  |  |

Доксорубицин

Митомицин С

Винкристин

Винбластин

Винорелбин

Иринотекан

Топотекан

Этопозид

15-20

18-20

18-22

15-20

15-18

20-26

18-32

20-26

15-18

50

27

НД

27

НД

24

32

40

40

Производные Нитрозомочевины (CCNU)

Нимустин (ACNU)

Антибиотики

Ингибиторы

топоизомераз

Винкаалкалоиды

### Место химиотерапии в лечении НМРЛ

- лечение больных с распространенным процессом (IIIB–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 IB*, показано проведение адъювантной химиотерапии, которая улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость.
- Адъювантную XT начинают не позднее 8 недель после операции при восстановлении пациента (ECOG 0–1).
- ₩ Шкала ЕСОG была разработана Восточной кооперативной группой исследования рака (ЕСОG 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 ЕСОG, основываясь прежде всего на свободе деятельности пациента после лечения.

### Химеотерапия в зависимости от стадии процесса

- IA стадия Адъювантная XT не проводится.
- IB стадия адъювантная XT для больных высокого риска: опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая дифференцировка, атипичная резекция, Nx моложе 75 лет.
- II—IIIA стадии. Для адъювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3-го поколения или этопозида.
- IIIB 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 IB-IIIA

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

## Режимы химиотерапии в стад IIIB- IV

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

# Таргетная терапия. Персонализированная генотипнаправленная 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 гефитиниб (иресса), эрлотиниб (тарцева) и афатиниб.

### Активные режимы химиотерапии НМРЛ в стадии IIIB- 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/м 21 и 8 день в/в *Цисплатин* 80 мг/м2 в 1 день в/в каждые 3 недели
- *Винорельбин* 25 мг/м 21,8,15 день в/в каждые 4 недели
- Этопозид 100 мг/м в 1-3 день в/в Карбоплатин AUC-5 в 1 день в/в каждые 3 недели
- *Гемцитабин* 100-1250 мг/м 21 и 8 дни *Цисплатин* 80 мг/м2 1 день каждые 3 недели
- Доцетаксел 75 мг/м 21 день каждые 3 недели
- Пеметрексед 500 мг/м 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, гефитиниб, 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 лини 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, 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.
- <u>Стандартом XT является сочетание этопозида с</u> 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

Этопозид 120 мг/м2 в 1-3 дни Цисплатин 75 мг/м2 в 1 день.

Этопозид 100 мг/м2 в 1-3 дни 30 Карбоплатин AUC=5 в 1 день.

Циклофосфан 1000 мг/м2 в 1 день Доксорубицин 50 мг/м2 в 1

Иринотекан 65 мг/м2 в 1,8 дни Цисплатин 75 мг/м2 в 1 день.

| режим |              | схема |  |
|-------|--------------|-------|--|
|       | Первая линия |       |  |

Вторая линия

Схемы резерва (для 2-3 линии)

50 мг/м2 с 1-21 дни внутрь Интервал 28 дней

1,5 мг/м2 в 1-5 дни. Интервал 21 день

день Винкристин 1 мг/м2 в 1день

Интервал 21 день.

Интервал 21 день.

Интервал 21 день.

Интервал 21 день.

EP

EC

**CAV** 

IP

Этопозид

Топотекан

### 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 CAV 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 XT по схеме EP или IP.

### 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