



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и
лечению больных раком легкого**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Бычков М.Б., Горбунова В.А.**

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.

В России в 2012 г. раком легкого заболели 55 475 человек (24 % всех злокачественных опухолей), умерли 49 908 человек (35,1 % среди других злокачественных опухолей).

Таким образом, 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.

Согласно морфологической классификации ВОЗ выделяют четыре основные группы рака легкого: плоскоклеточный рак (40 % больных), аденокарцинома (40–50 %) мелкоклеточный рак (МРЛ) (15–20 %), крупноклеточный рак (5–10 %) (табл. 9.8).

Таблица 9.8. Международная гистологическая классификация рака легкого

Плоскоклеточный рак	Папиллярный
	Светлоклеточный
	Мелкоклеточный
	Базальноклеточный
Мелкоклеточный рак	Комбинированный мелкоклеточный рак
Аденокарцинома	Ацинарная
	Папиллярная
	Бронхиолоальвеолярный рак
	Солидный рак с образованием муцина
	Другие
Крупноклеточный рак	Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
	Другие
Другие формы	Карциносаркома, карциноид, веретенноклеточная

Эти группы составляют около 90 % всех случаев опухолей легкого. Остальные 10 % охватывают редко встречающиеся формы, саркомы, меланомы и др.

Ниже представлено распределение рака легкого по стадиям и TNM (табл. 9.9).

Таблица 9.9. Стадирование рака легкого. Новая классификация IASLC, 2009

Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия IA	T _{1a} , T _{1b}	N ₀	M ₀
Стадия IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
	T _{1a} , T _{1b}	N ₁	M ₀

Стадия ПА	T _{2a}	N ₁	M ₀
	T _{2b}	N ₀	M ₀
Стадия ПВ	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия ПА	T _{1, T₂}	N ₂	M ₀
	T ₃	N _{1, N₂}	M ₀
	T ₄	N _{0, N₁}	M ₀
Стадия ПВ	T ₄	N ₂	M ₀
	Любая Т	N ₃	M ₀
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M _{1a, M_{1b}}

Лечение. Основным методом лечения рака легкого является хирургический. Однако радикальную операцию удается выполнить только у 10–20 % всех заболевших. 5-летняя выживаемость при всех формах рака легкого составляет 20–25 %.

Лучевую терапию обычно проводят больным без отдаленных метастазов, которым не показано хирургическое лечение. 5-летняя выживаемость больных, получавших только лучевую терапию, не превышает 10 %.

ХТ выполняют больным, не подлежащим операции (метастазы в лимфоузлах средостения, периферических лимфоузлах и других органах) (стадии Пв и IV).

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

В табл. 9.10 представлена активность отдельных химиопрепаратов при НМРЛ и МРЛ.

Таблица 9.10. 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	?
Производные нитрозомочевины	Ломустин (CCNU)	13–17	19
	Нимустин (ACNU)	15–20	50
Антибиотики	Доксорубин	18–20	27
	Митомицин С	18–22	НД
Винкаалкалоиды	Винкристин	15–20	27
	Винбластин	15–18	НД
	Винорелбин (навельбин)	20–26	24
Ингибиторы топоизомераз	Иринотекан	18–32	32
	Топотекан	20–26	40
	Этопозид	15–18	40

НД — нет данных.

При НМРЛ наибольшей активностью обладают таксаны (доцетаксел и паклитаксел), производные платины, гемцитабин, винорелбин, пеметрексед, ингибиторы топоизомеразы I (иринотекан и топотекан), этопозид, циклофосфамид и другие препараты.

В то же время при МРЛ активность отдельных цитостатиков в 2–3 раза больше, чем при НМРЛ. Среди активных препаратов при МРЛ следует отметить те же таксаны (паклитаксел и доцетаксел), ифосфамид, производные платины (цисплатин, карбоплатин), нимустин (ACNU), иринотекан, топотекан, этопозид, циклофосфамид, доксорубин, винкристин.

Именно из этих препаратов составлены различные схемы комбинированной ХТ при раке легкого.

9.5.1. Немелкоклеточный рак легкого

М.Б. Бычков, В.А. Горбунова

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80–85 % всех форм рака легкого. К моменту установления диагноза более 75 % всех больных раком легкого имеют местнораспространенный или метастатический процесс. По данным ВОЗ, на разных этапах лечения до 80 % больных раком легкого нуждаются в химиотерапии.

Место химиотерапии в лечении НМРЛ:

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

Лечение больных с распространенным процессом III–IV стадии

Эффективность различных схем комбинированной химиотерапии НМРЛ колеблется от 30 до 60 %. Наиболее активны комбинации, содержащие производные платины.

Ниже приводятся платиновые и неплатиновые схемы комбинированной ХТ НМРЛ.

Платиносодержащие схемы:

- таксол + цисплатин;
- таксол + карбоплатин;
- таксотер + цисплатин;
- таксотер + карбоплатин;
- гемзар + цисплатин;
- гемзар + карбоплатин;
- алипта + цисплатин;
- навельбин + цисплатин;
- этопозид + цисплатин.

Неплатиносодержащие схемы:

- гемзар + навельбин;
- гемзар + таксол;
- гемзар + таксотер;
- гемзар + алипта;
- таксол + навельбин;
- таксотер + навельбин.

Использование платиновых режимов сразу улучшило эффективность ХТ диссеминированных и местнораспространенных форм НМРЛ до 30–40 %, медиану выживаемости — до 6,5 мес., 1-летнюю выживаемость — до 25 %, а применение в 1990-е годы новых цитостатиков (пеметрексед, таксаны, гемцитабин, винорелбин, топотекан) в комбинации с цисплатином и карбоплатином увеличило эти показатели до 40–60 %, 8–9 мес. и 40–45 % соответственно.

Современными стандартами химиотерапии НМРЛ считаются режимы, которые включают комбинацию пеметрекседа, гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, винорелбина или этопозиды с цисплатином или карбоплатином.

В табл. 9.11 представлены современные стандартные режимы *I* линии химиотерапии НМРЛ.

Таблица 9.11. Активные платиносодержащие режимы химиотерапии немелкоклеточного рака легкого

Режим	Схема лечения	Интервал между курсами, дни
Этопозид Цисплатин	120 мг/м ² в/в в 1, 3 и 5-й день или 100 мг/м ² в 1–3-й дни 80 мг/м ² в/в в 1-й день	21
Паклитаксел Цисплатин	175 мг/м ² в/в 1-й день 80 мг/м ² в/в в 1-й день	21
Паклитаксел Карбоплатин	175 мг/м ² в/в в 1-й день за 3 ч AUC 6 в/в в 1-й день	21
Гемцитабин Цисплатин	1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день 80 мг/м ² в/в в 1-й день	21
Гемцитабин Карбоплатин	1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й день AUC 5 в/в в 1-й день	21
Винорельбин Цисплатин	25 мг/м ² в/в 1, 8 и 15-й день 80 мг/м ² в/в в 1-й день	28
Доцетаксел Цисплатин	75 мг/м ² в/в в 1-й день 75 мг/м ² в/в в 1-й день	21
Доцетаксел Карбоплатин	75 мг/м ² в/в в 1-й день AUC 5 в/в в 1-й день	21
Пеметрексед Цисплатин	500 мг/м ² в/в в 1-й день 75 мг/м ² в/в в 1-й день	21

Двухкомпонентные платиносодержащие режимы химиотерапии НМРЛ увеличивают продолжительность и качество жизни больных по сравнению с наилучшей симптоматической терапией.

Платиносодержащие схемы доминируют, но цисплатин постепенно заменяется карбоплатином. Цисплатин обладает минимальной гематологической токсичностью, удобен в комбинациях с другими цитостатиками и с лучевой терапией, потенцируя ее эффективность. В то же время карбоплатин обладает минимальной нефротоксичностью и очень удобен для амбулаторного лечения и паллиативной терапии.

Платиновые и неплатиновые схемы комбинированной ХТ обладают сходной эффективностью. В то же время платиновые режимы дают более высокую 1-летнюю выживаемость и более высокий процент объективных эффектов, но увеличивают число анемий, нейтропений, нефро- и нейротоксичности.

Бесплатиновые схемы с новыми препаратами могут быть использованы в случаях, когда препараты платины не показаны.

Введение в схему терапии третьего препарата может увеличить объективный эффект ценой дополнительной токсичности, но не увеличивает выживаемость.

Выбор той или иной равноэффективной схемы зависит от предпочтений врача и больного, профиля токсичности и стоимости лечения.

Вторая линия химиотерапии НМРЛ обладает недостаточной эффективностью, и в этом направлении ведутся интенсивные научные исследования. В настоящее время для второй линии химиотерапии НМРЛ рекомендованы пеметрексед (алимта), доцетаксел (таксотер), эрлотиниб (тарцева).

Для второй линии ХТ могут быть использованы также этопозид, винорелбин, паклитаксел, гемцитабин в монотерапии, а также в комбинации с платиновыми и другими производными, если они не применялись в первой линии лечения. В настоящее время нет данных о преимуществах комбинированной ХТ по сравнению с монотерапией указанными препаратами для второй линии лечения НМРЛ. Использование второй линии ХТ приводит к улучшению качества жизни и увеличению выживаемости.

Третья линия ХТ. При прогрессировании болезни после 2-й линии ХТ больным в удовлетворительном состоянии может быть рекомендовано лечение эрлотинибом. Это не исключает возможности использования для третьей или четвертой линии других цитостатиков, которых больной ранее не получал (этопозид, винорелбин, паклитаксел, неплатиновые комбинации). Однако, больные, получающие третью или/и четвертую линии ХТ редко достигают объективного улучшения, которое обычно бывает очень

коротким, а токсичность значительной. Для этих больных единственно правильным методом лечения является симптоматическая терапия.

Длительность химиотерапии НМРЛ

На основании анализа публикаций о длительности лечения больных НМРЛ ASCO дает следующие рекомендации:

1. При проведении 1-й линии ХТ должна быть прекращена в случаях прогрессирования болезни или неэффективности лечения после 4 циклов.
2. Лечение может быть прекращено после 6 циклов даже у больных, у которых отмечен эффект.
3. При более длительном лечении увеличивается токсичность без какой-либо пользы для больного.

Индукционная (неoadъювантная, предоперационная) и адъювантная (послеоперационная) химиотерапия НМРЛ

Обоснованием индукционной (предоперационной) ХТ служат:

- 1) плохая выживаемость после только хирургического лечения даже при ранних стадиях НМРЛ;
- 2) высокие цифры объективного эффекта при использовании новых платиносодержащих комбинаций;
- 3) локорегионарный циторедуктивный эффект до операции с воздействием на медиастинальные лимфоузлы при III стадии;
- 4) эрадикация потенциального отдаленного метастазирования;
- 5) лучшая переносимость по сравнению с послеоперационным применением ХТ.

Активность различных индукционных режимов ХТ при НМРЛ стадии IIIA N₁₋₂ (гемцитабин + цисплатин, паклитаксел + карбоплатин, доцетаксел + цисплатин, этопозид + цисплатин и др.) равна 42–65 %, при этом у 5–7 % больных отмечается патоморфологически доказанная полная ремиссия, а радикальную операцию удается выполнить у 75–85 % пациентов. Индукционная ХТ описанными выше режимами проводится, как правило, 3 циклами с интервалом 3 нед. В последние годы появился ряд работ, в которых было показано, что проведение предоперационной ХТ не увеличивало выживаемость после радикальных операций у больных со II–III стадией НМРЛ. Однако проведенный в 2014 г. большой метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований (2358 больных с IA–IIIA стадиями НМРЛ) показал, что предоперационная ХТ повышала общую выживаемость ($p = 0,007$), снижая риск летального исхода на 13 %,

что увеличивало 5-летнюю выживаемость на 5 % (с 40 до 45 %). Увеличилась также выживаемость без прогрессирования ($p = 0,002$) и время до появления метастазов в отдаленные органы ($p < 0,0001$).

По данным последних публикаций у больных с морфологически доказанной IIIA–N₂ стадией НМРЛ преимущество имеет химиолучевая терапия по сравнению с операцией.

Пациентам с выявленной в результате операции pN₂ должна быть предложена адъювантная химиотерапия и, возможно, послеоперационная лучевая терапия.

Индукционная ХТ перед химиолучевой терапией может быть использована с целью снижения объема опухоли, но не рекомендуется больным, у которых объем опухоли сразу позволяет провести лучевую терапию.

Проведение *адъювантной ХТ* при НМРЛ в течение длительного времени не оправдывало надежд. Большие рандомизированные исследования показали максимально 5%-е увеличение выживаемости. Однако в последнее время вновь возрос интерес к изучению целесообразности проведения адъювантной ХТ с использованием новых противоопухолевых препаратов и появились первые сообщения об увеличении выживаемости больных НМРЛ, получавших новые рациональные современные режимы комбинированной ХТ. По данным Американского общества клинической онкологии, адъювантная ХТ на основе цисплатина может быть рекомендована при IIIA, IIIB и IIIA стадиях НМРЛ. При стадиях IA и IB адъювантная ХТ не показала преимуществ в увеличении выживаемости по сравнению с одной операцией и поэтому при этих стадиях не рекомендуется. Адъювантная лучевая терапия по данным рандомизированных исследований показала даже ухудшение выживаемости, хотя имеются данные об уменьшении частоты местных рецидивов. Адъювантная лучевая терапия может быть умеренно эффективной при НМРЛ стадии IIIA/N₂.

Химиолучевая терапия при местнораспространенном НМРЛ

Лучевая терапия в течение многих лет была стандартом лечения больных НМРЛ стадии IIIA или IIIB. Однако медиана выживаемости у больных неоперабельным НМРЛ после лучевой терапии составляет около 10 мес., а 5-летняя выживаемость — около 5 %. С целью улучшения этих результатов разработаны различные платиносодержащие режимы комбинированной ХТ, включение которых в 80-е годы прошлого века в комбинации с лучевой терапией в СОД 60–65 Гр позволило увеличить медиану выживаемости, 1- и 2-летнюю выживаемость почти в 2 раза. В настоящее время в США и странах Западной Европы одновременная химиолучевая терапия заменила одну лучевую терапию при местнораспространенном НМРЛ и стала стандартным методом лечения у больных с IIIA

N₂ и IIIВ стадией. 5-летняя выживаемость при одновременной химиолучевой терапии равняется 16 % по сравнению с 9 % при последовательной терапии. На сегодняшний день нет четких данных о более высокой частоте пульмонитов и стриктур пищевода при одновременной химиолучевой терапии НМРЛ. В схемах ХТ используются платиносодержащие схемы: этопозид + цисплатин, паклитаксел + цисплатин и др.

Химиотерапия в зависимости от морфологических вариантов НМРЛ

При сравнительном изучении различных схем ХТ было установлено, что их эффективность зависит от гистологических вариантов НМРЛ. Так, было обнаружено, что схема гемзар + цисплатин была наиболее эффективна при плоскоклеточном раке, а схема алипта + цисплатин — при аденокарциноме. Ниже приводятся схемы рекомендуемой ХТ в зависимости от подтипов НМРЛ (табл. 9.12).

Таблица 9.12. Схемы химиотерапии в зависимости от вариантов немелкоклеточного рака легкого

Вариант НМРЛ	1-я линия лечения
<i>Плоскоклеточный рак</i>	Гемзар + цисплатин Таксотер + цисплатин Навельбин + цисплатин
<i>Неплоскоклеточный рак:</i> • аденокарцинома • бронхиолоальвеолярный рак	<i>Алипта + цисплатин</i> Таксол + карбоплатин ± авастин

Алипта является новым многоцелевым препаратом из группы антифолатов с усовершенствованным механизмом действия: активируется преимущественно в клетках опухоли за счет процесса полиглутамации и блокирует несколько фолат-зависимых ферментов по сравнению с антиметаболитами предыдущего поколения, которые ингибируют только один фермент.

Эффективность алипты была продемонстрирована в крупномасштабном рандомизированном исследовании III фазы с участием 1725 пациентов по оценке комбинации алипта (пеметрексед) + цисплатин по сравнению с комбинацией гемцитабин + цисплатин в качестве 1-й линии терапии распространенного НМРЛ. Дизайном исследования был предусмотрен анализ зависимости результатов лечения от гистологического варианта НМРЛ. Результаты исследования показали, что в группах аденокарциномы и крупноклеточного рака комбинация алипта + цисплатин

продемонстрировала статистически значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с комбинацией гемцитабин + цисплатин. Медиана общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой составила 12,6 мес. в группе алимта + цисплатин по сравнению с 10,9 мес. в группе гемцитабин + цисплатин ($p = 0,03$).

Алимта включена в стандарты терапии Европейского общества медицинской онкологии, ESMO, и в Рекомендации Национальной образовательной сети по лечению рака, NCCN, в качестве 1-й линии терапии в комбинации с цисплатином, поддерживающей терапии и монотерапии 2-й линии у пациентов с местнораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ.

Поддерживающая химиотерапия

Теоретически обоснование поддерживающей терапии (ПХ) теми же схемами основано на том, что удлинение лечения должно продолжить эрадикацию «чувствительных клонов», которые остаются после начальной ХТ. Это может замедлить прогрессирование болезни и улучшить ее контроль у чувствительных к ХТ больных.

Поддерживающая терапия может быть рекомендована больным, которые отвечали на 1-ю линию ХТ, а также больным с PS 0–1. При этом пациентам нужно предложить выбор:

- или проведение поддерживающей терапии;
- или наблюдение до прогрессирования.

Поддерживающая терапия может проводиться тремя вариантами:

- 1) той же схемой комбинированной терапии, которая проводилась в 1-й линии;
- 2) одним из препаратов, который был в комбинированной схеме (алимта, гемзар, таксотер);
- 3) эрлотиниб (тарцева).

Поддерживающая терапия проводится до прогрессирования, и лишь затем назначается 2-я линия ХТ.

Поддерживающая химиотерапия или таргетная терапия легко переносятся больными. Увеличение ОВ отмечено только при использовании алимты. Лучшие результаты достигаются при использовании алимты при неплоскоклеточном раке, и гемзара при плоскоклеточном раке с хорошим PS, тарцевы — у больных с мутациями EGFR. Эти новые положительные результаты должны учитываться при выборе тактики лечения больных НМРЛ.

Таргетная терапия. Персонализированная генотип-направленная терапия при распространенном НМРЛ

Лечение больных с распространенным НМРЛ исторически заключалось в применении системной цитотоксической ХТ, основной целью которой было уничтожение растущих или делящихся клеток.

В последние годы активно изучались молекулярные нарушения при раке легкого, что позволило идентифицировать различные мишени и использовать эти знания для развития молекулярно-направленной таргетной терапии.

Возможность обнаружения мутаций при НМРЛ, которые чувствительны к молекулярной таргетной терапии, является основным ведущим фактором для выработки тактики лечения больных НМРЛ.

Мутации EGFR определяются примерно у 15 % среди всех больных НМРЛ у 30–35 % — с аденокарциномой легкого в европейской популяции, а в азиатской популяции до 50–70 %.

Практически все они расположены в четырех экзонах, кодирующих тирозинкиназный домен (в 18, 19, 20, 21-м экзонах). Однако, 89 % всех мутаций EGFR — это делеция в 19-м экзоне (49 %) и мутация L858R в 21-м экзоне. При резистентности к ингибиторам тирозинкиназ в 50 % возникает мутация T790M в 20-м экзоне. Наличие мутаций при НМРЛ указывает на более благоприятный прогноз и четко предсказывают чувствительность к тирозинкинасным ингибиторам, таким как гефитиниб (иресса), эрлотиниб (тарцева) и афатиниб.

1. Одним из первых представителей класса тирозинкиназных ингибиторов EGFR (TKis) явился **гефитиниб** (иресса).

В большом рандомизированном исследовании у больных с мутациями EGFR было выявлено значительное преимущество Ирессы по сравнению со стандартной химиотерапией таксол + карбоплатин как по числу ОЭ, так и по времени до прогрессирования. Это исследование послужило основанием для применения ирессы в 1-й линии лечения больных с аденокарциномой легкого III–IV стадии болезни.

2. **Эрлотиниб** (тарцева) — один из наиболее активных ингибиторов EGFR. Механизм действия тарцевы заключается в прямом ингибировании тирозинкиназного рецептора EGFR и подавлении пролиферации клеток, зависящих от EGFR, блокируя этим самым клеточный цикл в фазе G₁.

При НМРЛ тарцева изучалась в монотерапии в качестве 2-й линии лечения по сравнению с таксотером и алимтой. Результаты исследования показали, что тарцева обладает одинаковой активностью с этими двумя цитостатиками. Увеличение выживаемости было получено в исследовании BR.21, в котором больные получали тарцеву в дозе 150 мг ежедневно либо плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования, медиана общей

выживаемости и 1-летняя выживаемость были статистически достоверно большими в группе с тарцевой ($p < 0,001$).

3. Афатиниб (BIBW2992) является селективным пероральным блокатором семейства ErbB EGFR — ErbB1, HER2 (ErbB2) и ErbB4. В исследованиях II фазы у больных с распространенным НМРЛ с мутацией гена *EGFR* была показана высокая частота ОЭ при лечении афатинибом, а в другом исследовании также значительное увеличение ВВП у больных с неудачей в лечении gefитинибом или эрлотинибом. Были получены также данные о преимуществах афатиниба по сравнению с комбинацией пеметрексед + цисплатин в качестве 1-й линии лечения больных с аденокарциномой легкого и с мутациями EGFR с увеличением ОБ до 30,3 мес. Таким образом, афатиниб был рекомендован для лечения больных аденокарциномой легкого III–IV стадии с мутациями EGFR.

4. Цетуксимаб (эрбитукс) — моноклональное антитело против рецепторов EGFR, экспрессируемого более чем у 30 % больных. При ряде клинических исследований было достигнуто увеличение ОБ у больных с высокой степенью экспрессии EGFR и с увеличением также ОЭ. Несмотря на то что применение цетуксимаба не получило разрешения к практическому использованию при НМРЛ, данные клинических исследований интересны с нескольких позиций (улучшение результатов и возможные предикторные маркеры).

Ингибиторы ангиогенеза. Как известно, ангиогенез является важным фактором роста опухоли и ее метастазирования. При формировании новых кровеносных сосудов увеличивается скорость пролиферации опухолевых клеток и роста опухоли. Поэтому выявление различных ангиогенных факторов стало задачей онкологов-исследователей. Одним из этих факторов является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который отвечает за стимуляцию формирования новых кровеносных сосудов. Усиление экспрессии VEGF отмечается при многих злокачественных опухолях и в том числе при раке легкого. Увеличение концентрации VEGF коррелирует с неблагоприятным прогнозом, с уменьшением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Бевацизумаб (авастин) — гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает VEGF, нейтрализуя его. Было проведено рандомизированное исследование III фазы, в котором больные НМРЛ, не получавшие ранее химиотерапию, были разделены на 2 группы: 1-я группа получала таксол 200 мг/м² и карбоплатин АУС-6 в комбинации с авастином в дозе 15 мг/кг, а 2-я группа — ту же схему химиотерапии без авастина. В результате исследования было показано, что добавление авастина увеличило общую выживаемость с 10 до 12,3 мес., а при аденокарциноме — до 14,2 мес. ($p = 0,003$).

Показатель выживаемости без прогрессирования также достоверно увеличился при добавлении авастина с 4,5 до 6,2 мес. ($p < 0,001$). Частота объективного эффекта увеличилась с 15 до 35 %, а 2-летняя выживаемость — с 15 до 23 %.

На основании проведенных исследований Авастин был рекомендован для 1-й линии лечения больных III–IV стадий НМРЛ в составе комбинированной химиотерапии — гемзар + цисплатин или таксол + карбоплатин.

Другие представители ингибиторов ангиогенеза — талидомид и эндостатин — были также изучены в клинических исследованиях, но не были рекомендованы для практического применения.

Новые практические достижения в лекарственной терапии НМРЛ связаны с идентификацией *нового белка EML4-ALK*. Это эхинодермальный микротрубочково-ассоциированный протеин в 3-й позиции гена анапластической лимфомной киназы, который явился результатом незначительной инверсии в коротком рукаве хромосомы. EML4-ALK присутствует в 3–7 % НМРЛ и взаимно исключает мутации KRAS и EGFR. Препарат **кризотиниб** — ALK-киназный ингибитор, ингибирует фосфорилирование ALK и c-Met, блокируя активацию гена. Кризотиниб является малой молекулой, ингибирует тирозинкиназы ALK, c-Met (HGFR) и их онкогенные варианты. При наличии мутаций ALK эффективность кризотиниба составляет > 50–60 %. В августе 2011 г. кризотиниб получил разрешение FDA США для лечения местнораспространенного и метастатического НМРЛ при наличии мутации ALK. Одновременно был разрешен и FISH-тест для определения данного вида мутации. Разрешение было обосновано результатами двух исследований у больных, ранее получавших химиотерапию. В одном из них эффективность составила 50 %, в другом — 61 %. III фаза клинического исследования кризотиниба (ксалкори) при EML4-ALK-мутированном (транслокация) НМРЛ в рандомизированном сравнительном исследовании с пеметрекседом по 500 мг/м² или с доцетакселом по 75 мг/м² 21-дневного цикла продемонстрировала преимущество кризотиниба как в отношении ВВП, так и в отношении ОВ.

Таким образом, молекулярная диагностика является основой для выбора лечебной тактики при НМРЛ. Существующие и предполагаемые молекулярные маркеры должны быть предусмотрены при выборе стратегического направления в лечении конкретного больного (индивидуализируемая терапия).

Ниже предлагается алгоритм современного лечения поздних стадий НМРЛ (рис. 9.1).

Рис. 9.1. Алгоритм современного лечения поздних стадий немелкоклеточного рака легкого

Список литературы

1. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for NSCLC: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2014; 6736(13): 62159–5.
2. Консервативное лечение немелкоклеточного рака легкого: Под ред. проф. В.А. Горбуновой. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014.
3. *Lilenbaum R.C., Jett G.R.* Advanced NSCLC. Maintenance therapy after chemotherapy. *UpToDate*. 2013: 1–11.

9.5.2. Мелкоклеточный рак легкого

М.Б. Бычков

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) — особая форма рака легкого, который в начале 70-х годов прошлого столетия был выделен в отдельную группу благодаря необычному клиническому течению, быстрому росту первичной опухоли, раннему метастазированию, высокой чувствительности к химиотерапии и лучевой терапии. МРЛ встречается почти исключительно у пациентов с воздействием табака в анамнезе. Он прочно ассоциируется с активным курением (2–3 пачки сигарет в день).

В 60–80-х годах прошлого столетия МРЛ составлял 20–25 % от всех видов рака легкого. Однако за последние 25–30 лет отмечается снижение его частоты до 15–20 %, что связывают с активной борьбой с курением в США и странах Европы.

Роль ионизирующей радиации в этиологии МРЛ доказана при изучении заболеваемости шахтеров урановых рудников США, у которых МРЛ был выявлен у 70 % среди заболевших раком легкого, а также при обследовании большого числа людей, пострадавших при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки. При этом статистически достоверным оказалось лишь увеличение заболеваемости МРЛ.

Среди химических средств особенно сильными канцерогенами являются хлорметильные эфиры. Среди лиц, заболевших раком легкого в результате воздействия этих эфиров, у 68 % развился МРЛ, у 18 % — аденокарцинома и лишь у 4 % — плоскоклеточный рак.

Морфология МРЛ

Согласно современным представлениям (ВОЗ 2004) МРЛ входит в группу эпителиальных бронхопульмональных нейроэндокринных (НЭ) опухолей. Все НЭ опухоли легкого являются злокачественными новообразованиями и представлены четырьмя основными

подтипами:

- 1) типичный карциноид (ТК);
- 2) атипичный карциноид (АК);
- 3) крупноклеточный НЭ рак (КНЭР);
- 4) мелкоклеточный рак (МРЛ).

При этом ТК и АК — это высокодифференцированные НЭ опухоли с низкой степенью злокачественности (G_1 и G_2), а КНЭР и МРЛ — низкодифференцированные НЭ опухоли с высокой степенью злокачественности (G_3). В то же время МРЛ является независимой нозологической категорией и по частоте занимает 3-е место после плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого.

При **диагностике** МРЛ особое значение имеет оценка распространенности процесса, определяющая выбор терапевтической тактики. После морфологического подтверждения диагноза (бронхоскопия с биопсией, трансторакальная пункция, биопсия метастатических узлов) проводится компьютерная томография (КТ) грудной клетки и брюшной полости, а также КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (с контрастированием) и сканирование костей.

В последнее время появились сообщения о том, что позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет дополнительно уточнить стадию процесса.

Стадирование

При МРЛ, как и при других формах рака легкого используется стадирование по международной системе TNM, однако большинство больных МРЛ в момент установления диагноза уже имеют III–IV стадию заболевания, поэтому до настоящего времени не потеряла своего значения классификация, согласно которой различают больных с локализованным и распространенным МРЛ.

Локализованная стадия — это когда опухолевое поражение занимает одну половину грудной клетки с регионарными метастазами в лимфоузлы корней легких с обеих сторон, с метастазами в надключичные узлы и лимфоузлы средостения, а также с выпотом в плевральной полости с этой же стороны.

Распространенная стадия — это процесс, выходящий за пределы локализованного.

Наличие M_1 — это всегда распространенная стадия.

Прогностические факторы:

- степень распространенности процесса — у больных с локализованным процессом (не выходящим за пределы грудной клетки) достигаются лучшие результаты при химиолучевой терапии: объективный эффект — у 80–100 % больных, полная ремиссия —

у 50–70 %, медиана выживаемости — 18–24 мес., 5-летняя выживаемость и выздоровление — 10–15 % пациентов;

- достижение полной регрессии первичной опухоли и метастазов. Лишь достижение полной ремиссии приводит к существенному увеличению длительности жизни и возможности полного выздоровления;
- общее состояние пациента. Больные, начинающие лечение в хорошем состоянии, имеют лучшие результаты лечения и большую выживаемость, чем больные в тяжелом состоянии, истощенные, с выраженными симптомами болезни, гематологическими и биохимическими нарушениями.

Лечение МРЛ

Распространенная стадия

1-я линия химиотерапии

В течение последнего десятилетия стандартом для лечения больных МРЛ стали комбинации EP или EC (этопозид + цисплатин либо карбоплатин), вытеснившие популярные ранее комбинации ACE (доксорубицин + циклофосфан + этопозид), SAV (доксорубицин + циклофосфан + винкристин), САМ (доксорубицин + циклофосфан + метотрексат) и др. Доказано, что комбинации EP и EC обладают противоопухолевой активностью при распространенном МРЛ порядка 60–78 % (полный эффект — у 10–20 % больных). Медиана выживаемости составляет от 7,3 до 11,1 мес. В связи с тем, что цисплатин и карбоплатин одинаково эффективны при МРЛ при лучшей переносимости карбоплатина, комбинации этопозид с карбоплатином (EC) и этопозид с цисплатином (EP) используются как взаимозаменяемые терапевтические режимы при МРЛ. Основной причиной популярности комбинации EP является то, что, обладая равной противоопухолевой активностью с комбинацией SAV, она в меньшей степени по сравнению с другими комбинациями угнетает миелопоэз, меньше ограничивая возможности использования лучевой терапии.

Большинство новых режимов современной химиотерапии строится на основе комбинации EP (или EC), либо на основе замены этопозид на новый препарат. Аналогичный подход используется и в отношении других известных препаратов.

Ниже приведены схемы современной химиотерапии МРЛ.

1. *Схема EP*: этопозид 100 мг/м² 1–3-й дни
+ цисплатин 80–100 мг/м² в 1-й день.
2. *Схема EC*: этопозид 100 мг/м² 1–3-й дни
+ карбоплатин AUC 5–6 в 1-й день.

3. *Схема IP*: иринотекан 60 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни

+ цисплатин 60 мг/м² в 1-й день.

4. *Схема IC*: иринотекан 60 мг/м² в 1, 8 дни

+ карбоплатин AUC 5 в 1-й день.

5. *Схема SAV*: циклофосфан 1,0 г/м² в 1-й день;

доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день;

винкристин 1,4 мг/м² в 1-й день.

6. *Схема CDE*: циклофосфан 1,0 г/м² в 1-й день;

доксорубицин 45 мг/м² в 1-й день;

этопозид 100 мг/м² в 1–3-й или 1, 3, 5-й дни.

Могут быть использованы другие режимы (табл. 9.13).

Таблица 9.13

Паклитаксел (таксол)	135 мг/м ² в/в в 1-й день	1 раз в 3–4 нед.
Карбоплатин	AUC 5 мг/м ² в/в в 1-й день	
Доцетаксел (таксотер)	75 мг/м ² в/в в 1-й день	1 раз в 3 нед.
Цисплатин	75 мг/м ² в/в в 1-й день	
Гемцитабин (гемзар)	1000 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й день	1 раз в 3 нед.
Цисплатин	70 мг/м ² в/в в 1-й день	

При метастазах МРЛ в костном мозге, метастатическом плеврите, метастазах в отдаленных лимфоузлах методом выбора служит комбинированная ХТ. При метастатическом поражении лимфоузлов средостения с синдромом сдавления верхней полой вены целесообразно применять комбинированное лечение (ХТ в сочетании с лучевой терапией). При метастатическом поражении костей, головного мозга, надпочечников методом выбора остается лучевая терапия.

2-я линия химиотерапии

Несмотря на высокую чувствительность МРЛ к химио- и лучевой терапии, у большинства больных отмечается «рецидив» заболевания, и в этих случаях выбор дальнейшей лечебной тактики (химиотерапия 2-й линии) зависит от ответа пациентов на 1-ю линию лечения, интервала времени, прошедшего после ее окончания, и от характера распространения (локализация метастазов).

Принято различать больных с «чувствительным» рецидивом МРЛ (имевших полный или частичный эффект от первой линии химиотерапии и прогрессирование опухолевого процесса не ранее 3 мес. после окончания индукционной терапии) и больных с

«рефрактерным» рецидивом, прогрессирующим в процессе индукционной терапии или менее чем через 3 мес. после ее окончания.

Таблица 9.14. Критерии для оценки прогноза и выбора тактики лечения мелкоклеточного рака легкого

Прогрессирование заболевания во время лечения	Рефрактерная форма
Рецидив в течение 2–3 мес. от начала лечения	Резистентная форма
Рецидив после 3 мес. от начала лечения	Чувствительная форма

Прогноз для больных с рецидивом МРЛ неблагоприятен и нет оснований рассчитывать на их излечение. Особенно неблагоприятен он для больных при рефрактерном рецидиве МРЛ; в этих случаях медиана выживаемости после обнаружения рецидива не превышает 4 мес.

При чувствительном рецидиве рекомендуется повторное применение терапевтического режима, который был эффективен при индукционной терапии.

Для больных с рефрактерным рецидивом целесообразно применение противоопухолевых препаратов или их комбинаций, не использовавшихся в процессе индукционной терапии.

Таблица 9.15. Тактика лечения «рецидивирующего» мелкоклеточного рака легкого

«Чувствительные формы МРЛ: Рецидив > 3 мес. после окончания 1-й линии лечения	Реиндукционная терапия с использованием 1-й линии CAV Топотекан Этопозид внутрь Изучаемые препараты
Рефрактерные формы МРЛ: лечение без эффекта или рецидивов < 3 мес. после окончания 1-й линии	Моно- или комбинированная ХТ препаратами, не использованными в 1-й линии Изучаемые препараты

Как следует из табл. 9.15, при чувствительных формах МРЛ при рецидивах применяется реиндукционная терапия с использованием той же схемы химиотерапии, которая была в 1-й линии. Для 2-й линии лечения используется схема CAV или топотекан. Схема CAV, как уже указывалось, ранее была схемой 1-й линии химиотерапии мелкоклеточного рака легкого. Она и сейчас может быть рекомендована для 1-й линии в случаях необходимости

оказания «срочной» помощи больному, с выраженной одышкой и и синдромом сдавления верхней полой вены или при наличии противопоказаний к использованию платиновых препаратов. В настоящее время схема CAV стала 2-й линией лечения МРЛ.

Больные с резистентной формой МРЛ могут также получать 2-ю линию химиотерапии. Хотя объективный эффект при этом достигается у небольшого процента больных, химиотерапия может привести к стабилизации болезни и/или замедлению темпа прогрессирования. Поэтому, больным, даже с резистентными формами МРЛ, должна проводится II линия химиотерапии и они не должны исключаться из клинических испытаний».

3-я линия химиотерапии

Эффективность 3-й линии химиотерапии распространенного МРЛ остается неизвестной. Больные в 3-й линии могут получать таксол, гемцитабин, ифосфамид как в монотерапии, так и в комбинации с цисплатином или карбоплатином. Для амбулаторного лечения возможно использование как в 3-й, так и во 2-й линии следующей схемы:

- ломустин (CCNU) 80 или 120 мг в 1-й день
+ этопозид по 100 мг в 1–6-й дни
+ циклофосфан (эндоксан) по 100 мг в 1–6-й дни.

Все препараты *per os*, 1 раз в 4 нед.

Выживаемость больных с распространенным МРЛ следующая: 1 год после постановки диагноза живут 44 % больных, 1,5 года — 24 %, 2 года — 12 %, 3 года — 6 %, от 3,5 до 5 лет — 4 % больных.

Локализованная стадия МРЛ — потенциально излечимая болезнь. До 50 % больных достигают полной ремиссии и имеют шансы на излечение. Стандартом современного лечения локализованного МРЛ является химиолучевая терапия, которая может проводиться как в одновременном, так и в последовательном режиме. Из всех схем комбинированной химиотерапии для комбинации с облучением наиболее удобной и подходящей оказалась схема этопозид + цисплатин. Лучевая терапия, начинающаяся на 1-й или 2-й неделе химиотерапии («ранняя ЛТ»), может проводиться в разовой дозе 1,5–2 Гр и суммарной дозе 45–50 Гр. Данный вариант одновременной химиолучевой терапии более предпочтительный, чем вариант последовательной терапии (химиотерапия, затем лучевая терапия).

В 2011 г. опубликованы рекомендации NCCN для лечения локализованной стадии МРЛ.

1. Лучевая терапия должна использоваться одновременно с химиотерапией.
2. Лучевую терапию рекомендуется начинать с первым или вторым циклом химиотерапии в разовой дозе 1,5 Гр 2 раза в день (фракционированная ЛТ) и в суммарной дозе 45 Гр

(первый вариант) или в разовой дозе 2,0 Гр 1 раз в день в суммарной дозе 50–60 Гр (второй вариант).

3. Одновременная химиолучевая терапия в первом варианте более предпочтительна у больных в хорошем общем состоянии (PS 0–2), но сопровождается значительно большим числом эзофагитов III степени и поэтому не является стандартом лечения.

Эффективность современной терапии при локализованном МРЛ колеблется от 65 до 90 %, с полной регрессией опухоли у 45–60 % больных и медианой выживаемости 18–24 мес. Больные, начавшие лечение в хорошем общем состоянии (PS 0–1 балл) и ответившие на индукционную терапию, имеют шансы на 5-летнюю безрецидивную выживаемость.

Лечение больных с синдромом сдавления верхней полой вены

Синдром сдавления верхней полой вены (СВПВ) часто встречается у больных МРЛ и требует немедленного лечения. Среди всех больных с СВПВ 80 % случаев приходится на МРЛ. Синдром возникает при сдавлении верхней полой вены извне опухолевыми узлами, с прорастанием вены или образованием тромба в нем. При выраженном СВПВ и тяжелой дыхательной недостаточности следует начинать лечение как можно быстрее, даже без морфологического подтверждения диагноза. В большинстве работ, посвященных этому синдрому, отдается предпочтение лучевому методу перед химиотерапией. Рекомендуется начинать лучевую терапию (ЛТ) с подведения высоких доз (4 Гр ежедневно). Данное фракционирование сохраняется 2–3 дня, в следующие дни разовые дозы снижаются до 1,8–2 Гр с доведением запланированных суммарных доз, в зависимости от цели ЛТ, до 40–60 Гр. В ряде случаев возможно лечение СВПВ начинать с ХТ (схемы САV и EP), с последующим подключением ЛТ. Объективный эффект с полной регрессией опухоли в грудной клетке достигается у 40–50 % больных.

Лучевая терапия МРЛ. МРЛ — высокорациочувствительная опухоль и лучевая терапия применяется у больных с локализованной и распространенной стадией болезни.

Лучевая терапия приводит к регрессии опухоли у 60–80 % больных, однако она в самостоятельном виде не увеличивает продолжительность жизни из-за появления отдаленных метастазов, требующих дополнительной химиотерапии. Комбинация ЛТ с химиотерапией (ХЛТ) улучшает результаты лечения и увеличивает длительность жизни пациентов, т. к. без облучения локальное прогрессирование болезни встречается у до 80 % больных с локализованным МРЛ, получавших только ХТ. Лучевая терапия также проводится у больных с распространенной стадией (при метастазах в кости, в мягкие ткани, мозг). При появлении метастазов в мозге ЛТ является основным методом лечения.

В этих случаях проводится облучение всего мозга в СД — 45 Гр и в ряде случаев — прицельное облучение отдельных очагов.

Профилактическое облучение мозга. Метастазы в головной мозг — большая проблема у больных МРЛ. Они появляются у 20–30 % пациентов к моменту установления диагноза МРЛ и часто протекают бессимптомно. Иногда появление метастазов в головном мозге является первым симптомом МРЛ и лишь после удаления метастаза выявляется диагноз МРЛ.

Профилактическое облучение (ПОМ) показано больным с невыявленными метастазами в мозге, т. к. шансы на появление их в ближайшие 1,5–2 года достигают 70 %. Проведение ПОМ значительно снижает частоту появления метастазов в мозге и увеличивает выживаемость больных МРЛ. ПОМ рекомендуется при наличии объективного эффекта как при локализованной, так и при распространенной стадии болезни. ПОМ применяется в двух вариантах: в СД — 25 Гр по 2,5 Гр за одну фракцию или в СД — 30 Гр по 2,0 Гр за одну фракцию. По данным различных авторов при наблюдении в течение 2 лет у этих больных не наблюдались побочные явления со стороны ЦНС (память, двигательные нарушения, явления энцефалопатии).

Таргетная терапия МРЛ. При МРЛ обнаружены разнообразные молекулярно-генетические нарушения, послужившие основанием для изучения различных таргетных препаратов.

Для МРЛ характерны делеция хромосомы 3p, мутации гена *p53*, экспрессия *Vcl-2*, активация теломеразы и немутантного *c-kit* у 75–90 % пациентов.

При МРЛ наблюдаются и другие молекулярные нарушения: экспрессия VEGF, потеря гетерозиготности хромосом 9p и 10q у большинства пациентов. Аномалии *KRAS* и *p16* при МРЛ редки по сравнению с НМРЛ.

Таблица 9.16. Молекулярные характеристики мелкоклеточного рака легкого

Характеристики*	Частота, %
Делеция 3p	90
Потеря гена ретинобластомы 13q14	90
Мутации p53	75–90
Амплификация мус-доминантных онкогенов	30
Экспрессия Vcl-2	95
Экспрессия VEGF (различные вариации)	До 100
Потеря гетерозиготности хромосом 9q и 10q	У большинства больных

Активация теломеразы	90
Активация немутантного c-Kit (дикий тип)	80–90
Аномалии KRAS и p16	Редко

*Геномные aberrации обнаруживаются примерно у 15 % больных МРЛ, наиболее часто с амплификациями PIK3CA.

Многие таргетные препараты были изучены при МРЛ, однако ни один из них не изменил клинические подходы и возможности терапии этого заболевания.

Ниже приведены основные биологические препараты, изученные при лечении больных МРЛ. К сожалению, ни один из них не привел к увеличению жизни пациентов.

Таблица 9.17

Ингибиторы матрикс металлопротеиназ	Маримастан, таномастат
Ингибиторы c-kit рецептора тирозинкиназы	Иматиниб
Вакцины	Метумоаб, вакцина дендритных клеток аденовируса p53
Ингибиторы анти-Bcl-2 Family Protein	Облимерсен, АТ-101 (R-gossipol)
Ингибиторы ангиогенеза	Бевацизумаб, цедираниб, вандетаниб, сорафениб, талидомид
Ингибиторы mTOR	Темсиролимус, эверолимус
Ингибиторы рецептора тирозинкиназы	Иресса, тарцева
Ингибиторы фарнезилтрансферазы	Типифарниб

Таким образом, для МРЛ в настоящее время еще не определен молекулярный патогенез. Для таргетной терапии были изучены многие варианты, однако большинство исследований были проведены у «нетаргетной популяции».

Хирургическое лечение МРЛ. Роль хирургии в лечении МРЛ является одной из самых дискуссионных тем в современной онкологии и вызывает противоречивые оценки среди торакальных хирургов: от полного отрицания до активного применения хирургического метода даже при поздних стадиях МРЛ.

В настоящее время хирургия не может рассматриваться как стандарт лечения для абсолютного большинства больных МРЛ. Хирургическое лечение является доказанным методом выбора только у пациентов с I стадией болезни. Операция может быть использована и у больных МРЛ со II стадией, хотя это заключение подтверждено

недостаточным количеством клинических исследований. При I стадии МРЛ 5-летняя выживаемость после оперативного лечения равна 48–50 %, а при II стадии — 32–39 %. Хирургическое лечение МРЛ также возможно у пациентов с неуточненным морфологическим диагнозом и при наличии смешанных форм (с мелкоклеточным и немелкоклеточным компонентами).

Во всех случаях через 2–3 нед. после оперативного вмешательства необходимо проведение адъювантной ХТ (4 курса с интервалами 3–4 нед.). Схемы адъювантной ХТ: этопозид + карбоплатин или этопозид + цисплатин.

Список литературы

1. Мелкоклеточный рак легкого: Под ред. М.Б. Бычкова. М.: Фармарус Принт Медиа, 2013.
2. *Hanrahan E.O.* Small cell carcinoma of the lung. In: Lung Cancer/ Ed. D.J. Stewart. Humana press, 2010: 395–434.
3. NCCN Guidelines Version 2012.