

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59

Цитирование: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 41–59.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Коллектив авторов: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В., Моисеенко Ф.В., Проценко С.А., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Строяковский Д.Л., Тер-Ованесов М.Д., Черных М.В.

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Классификация немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) по системе TNM (8-е издание, 2017 г.) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Стадирование рака легкого.

Стадия	T	N	M
Окультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, T2a, b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c, T 2a, b T3 T4	N2 N1 N0–1	M0 M0 M0
IIIB	T1a-c, T 2a, b T3, T4	N3 N2	M0 M0

Стадия	T	N	M
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НМРЛ основывается на данных анамнеза, осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении, установленном на основании морфологического исследования, материал для которого может быть получен при биопсии или аспирате из первичной опухоли или метастатического очага (или экссудата). Предпочтительна гистологическая (допускается 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) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических и ИГХ исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций вне зависимости от стадии: «обязательный объем тестирования» [мутации гена EGFR (18–21 экзоны), транслокации ALK (в том числе, методом ИГХ), транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E] и «возможный объем тестирования» [транслокации RET, мутации c-MET, амплификация c-MET, мутации 20 экзона HER2, амплификации HER2, мутации KRAS и транслокации NTRK, вставки (инсерции) в 20 экзоне гена EGFR] могут быть полезны не только для определения тактики лечения в рамках стандартов, но и для включения пациента в клинические исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, что может обеспечить значимую выгоду для пациента в сравнении со стандартным лечением. Молекулярно-генетическое и ИГХ исследование может быть оправдано и при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа или в случаях плоскоклеточного рака у некурящих молодых больных (<50 лет). С учетом гетерогенности опухолей и появления новых мутаций целесообразны повторные биопсии с целью изменения лечебной тактики.

При необходимости возможно использовать высокопроизводительное секвенирование (NGS) как метод молекулярного профилирования рака легкого для тестирования биомаркеров с учетом текущей доступности лекарственных препаратов «направленного действия». С целью оптимизации использования NGS кандидатами для данного вида исследования следует считать пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ при наличии показаний к проведению лекарственного лечения.

В редких ситуациях отсутствия гистологического материала и невозможности его получения при наличии веских подтверждений опухолевой природы (например, хирургическое лечение в анамнезе с гистологическим подтверждением и последующей утерей

гистологических препаратов), имеющегося неоперабельного заболевания возможно выполнение молекулярно-генетического исследования циркулирующей опухолевой ДНК.

Негативный результат исследования циркулирующей опухолевой ДНК при молекулярно-генетическом исследовании не позволяет исключить наличие активирующих мутаций у 22% пациентов. Выбор объема обследования зависит от объективного состояния больного, распространенности процесса, наличия и выраженности сопутствующей патологии, предполагаемого лечения и включает:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмму;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- в случае планирования хирургического этапа лечения — оценка функции лёгких: форсированная жизненная емкость лёгких (ФЖЕЛ); ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду); по возможности — диффузионный тест (DLCO);
- R-графию органов грудной клетки, оптимально — КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием;
- ФБС;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, шейно-надключичных зон (КТ выполняется для уточнения характера изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета с R-логическим контролем выявленных изменений;
- КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- биопсию опухоли с определением морфологического типа НМРЛ;
- в отдельных случаях показана ПЭТ/КТ;
- при подозрении на N2 необходима морфологическая верификация (трансбронхиальная/трансэзофагеальная пункция, медиастиноскопия, торакоскопия); при невозможности получения биопсийного материала показана ПЭТ/КТ для оценки распространенности опухолевого процесса; морфологическая верификация увеличенных, но ПЭТ-негативных лимфатических узлов не требуется;
- молекулярно-генетическое исследование и определение биомаркеров в опухоли: «обязательный объем» (активирующие мутации EGFR, транслокации ALK, транслокации ROS1) и «возможный объем» (мутации BRAF V600E, RET, c-MET, KRAS, HER2, экспрессии PD-L1, вставки (инсерции) в 20 экзоне гена EGFR);
- для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами первого и второго поколений показано выполнение повторных биопсий с определением мутации вторичной резистентности T 790M с помощью молекулярно-генетического исследования.

Всем больным с установленным диагнозом «рак легкого» рекомендуется отказ от курения.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение больных немелкоклеточным раком легкого

Один из основных методов лечения локализованного НМРЛ — хирургический. Возможность выполнения и объем операции определяются распространенностью опухолевого процесса (критерии T и N), гистологической формой опухоли и функциональным состоянием пациента. Радикальную операцию удастся выполнить только у 10–20% всех заболевших. 5-летняя выживаемость при всех формах рака легкого составляет 20–25%.

3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIA стадиями НМРЛ

Пациенты с 0–IIIA стадиями НМРЛ считаются операбельными, с IIIB (T3N2) — потенциально операбельными (при возможности R0-резекции) с учетом функциональных показателей. При полноценном предоперационном обследовании доля пациентов, у которых интраоперационно процесс признается нерезектабельным, не превышает 5–10%.

Мультидисциплинарное обсуждение каждого пациента позволяет выбрать наиболее эффективную и доступную стратегию с учетом современных возможностей лечения, включая комбинированные методы терапии.

Пациентам с НМРЛ 0–IIIA стадии рекомендуется хирургический метод лечения при условии соблюдения требований к радикальной операции и функциональной операбельности. Стандартный объем операции включает анатомическую резекцию легкого (лобэктомия, билобэктомия) с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. Торакоскопические операции при клинической I стадии рака легкого могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами. При планировании операции в объеме пневмонэктомии следует детально обсудить возможные варианты терапии на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта.

Больным с I стадией адъювантная ХТ и ЛТ не рекомендованы.

Пациентам с распространенностью заболевания cT1–2N0 в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется дистанционная стереотаксическая гиподифракционная ЛТ по радикальной программе (высокодозированное облучение).

Возможные режимы фракционирования:

- 7,5 Гр 8 фракций: ультрацентральные опухоли¹;
- 12 Гр 5 фракций: центральные опухоли;
- 20 Гр 3 Фракции: периферические опухоли.

Больным со IIa стадией и факторами высокого риска (опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирурги-

¹ При облучении ультрацентральных опухолей (планируемый целевой объем примыкает к или накладывается на проксимальную часть бронхиального дерева, пищевод или трахею), возможно, целесообразно использовать схему со стандартным фракционированием.

ческое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст моложе 75 лет) рекомендована адъювантная терапия.

Пациентам с НМРЛ II (N1) стадии рекомендована адъювантная лекарственная противоопухолевая терапия. Предоперационное противоопухолевое лечение у данной группы пациентов не рекомендовано.

При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется ХЛТ или ЛТ или ХТ с целью увеличения выживаемости.

После ХЛТ по радикальной программе при отсутствии прогрессирования заболевания возможно назначение поддерживающей иммунотерапии.

Проведение адъювантной ЛТ при I, II стадиях НМРЛ (T1–2N0) рекомендуется только при нерадикальной операции (R+) и невозможности повторного радикального хирургического вмешательства, так как уменьшает риск рецидива.

Пациентам после радикального хирургического лечения с локорегиональным рецидивом в случае неоперабельности или функциональной непереносимости хирургического вмешательства в отдельных случаях может быть проведена ХЛТ по радикальной программе.

Пациенты с клинической IIIA стадией считаются условно операбельными, им рекомендовано комбинированное лечение с применением ХТ (хирургическое+адъювантная ХТ).

Резектабельными при IIIA стадии считаются:

- опухоли T4N0 с N0, доказанным с помощью инвазивных методов диагностики, и технической возможностью резекции R0;
- случаи поражения одной зоны лимфатических узлов N2, если поражение остальных лимфатических узлов исключено при биопсии; при многоуровневом поражении N2 лимфоузлов хирургическое лечение в объеме пневмонэктомии не дает преимуществ для пациента и в этом случае целесообразно рассмотреть опцию ХЛТ;

В других случаях рекомендуется проведение ХЛТ по радикальной программе.

Следует учитывать ослабленное состояние пациентов после операции. В случае высокого риска и невозможности выполнения радикальной операции рекомендовано проведение ХЛТ.

При исходно нерезектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) при IIIA стадии заболевания на первом этапе рекомендуется одновременная ХЛТ; при состоянии по шкале ECOG 2 балла предпочтительнее последовательное использование двух методов.

Пациентам с IIIA стадией заболевания, завершившим радикальный курс ХЛТ и не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом с целью улучшения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Начало терапии рекомендуется в ближайшее время после окончания ХЛТ.

Неоадъювантная ХТ (2–4 цикла) рекомендуется пациентам с IIIA стадией с N2, доказанным морфологически или при ПЭТ/КТ, в качестве этапа комбинированного лечения. Операцию рекомендуется выполнять в сроки от 3 до 8 нед. от последнего введения химиопрепаратов.

В исследовании CM 816 у больных НМРЛ IB-IIIА стадией (TNM 7-я версия) без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK в неоадьювантном режиме использовался ниволумаб в дозе 360 мг в комбинации с ХТ платиновым дуплетом, 3 цикла с интервалом 3 недели. Для неплоскоклеточного НМРЛ применялась ХТ «пеметрексед+цисплатин» или «паклитаксел+карбоплатин», для плоскоклеточного НМРЛ — «гемцитабин+цисплатин» или «паклитаксел+карбоплатин». Полученны данные о статистически значимом увеличении 2-летней безрецидивной выживаемости при проведении неоадьювантной комбинированной иммуно-химиотерапии.

Адьювантная ХТ рекомендуется во всех случаях N2 при отсутствии противопоказаний с учетом функционального состояния пациента НМРЛ при нерадикальной операции (R+). Относительными показаниями к послеоперационной ЛТ могут являться:

- многоуровневое поражение лимфатических узлов, выявленное интраоперационно (выявление многоуровневого поражения медиастинальных лимфоузлов до операции в большинстве случаев является показанием для ХЛТ);
- поражение бифуркационных лимфоузлов при раке верхней доли;
- экстракапсулярное распространение при поражении N2 лимфатических узлов;
- поражение самого высокого из резецированных лимфатических узлов (потенциально не радикальная резекция);
- неадекватная лимфаденэктомия на операции и/или N2 статус лимфатических узлов с выходом опухоли за пределы капсулы: рекомендуется ХЛТ (последовательный вариант) до СОД 54 Гр в режиме стандартного фракционирования.

Рекомендуемые режимы адьювантной и неоадьювантной лекарственной терапии НМРЛ представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы адьювантной и неоадьювантной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого.

цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни+винорелбин 25 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день+винорелбин 25–30 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день+винорелбин 25 мг/м ² в/в в или 60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 100 мг/м ² в 1–3-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла
цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12 (для неплоскоклеточного НМРЛ)
карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день+паклитаксел 175–200 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла
карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день+гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день+винорелбин 25 мг/м ² в/в или 60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла

карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день+пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12 (для неплоскоклеточного НМРЛ)
осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно до 3 лет или развития непереносимой токсичности, после адъювантной ХТ или без нее (при наличии активирующих мутаций в гене EGFR)
атезолизумаб 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 840 мг в/в каждые 2 нед. или 1680 мг в/в каждые 4 нед. до 1 года или развития непереносимой токсичности, после адъювантной ХТ (при гиперэкспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ опухолевых клеток)
ниволумаб ¹ 360 мг в/в кап. в 1-й день в комбинации с одним из режимов ПХТ: 1) карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день+паклитаксел 175–200 мг/м ² в 1 день (для любого гистологического подтипа) или 2) цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни (для плоскоклеточного НМРЛ) или 3) цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день+пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., 3 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ)

¹ Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Неоадъювантная ХТ рекомендована пациентам с IIIA стадией с N2 в количестве 2–4 циклов как этап комбинированного лечения.

Адъювантная ХТ рекомендована в количестве 4 циклов не позднее 8 недель после операции.

Пациентам с Ib–IIIA стадиями при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы EGFR третьего поколения осимертинибом с целью улучшения безрецидивной выживаемости. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) адъювантная терапия осимертинибом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость независимо от того, была ли проведена адъювантная ХТ до назначения осимертиниба, и может быть назначена как после операции, так и после проведения адъювантной ХТ.

При выявлении гиперэкспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ опухолевых клеток у пациентов с II–IIIB стадией, ранее получавших адъювантную платиносодержащую ХТ, адъювантная терапия атезолизумабом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость.

3.1.2. Принципы лечения пациентов с IIIB–IIIC стадией НМРЛ

Стадии IIIB и IIIC являются неоперабельными, для данной категории пациентов рекомендуется проведение одновременной ХЛТ в качестве основного метода лечения. Планируемая СОД ЛТ в рамках ХЛТ должна составлять 60 Гр ($\pm 10\%$) в течение 6 недель (перерывы в лечении снижают эффективность); рекомендуемые режимы ХТ при одновременной ХЛТ представлены в табл. 3. Одновременная ХЛТ дает более высокие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, однако, она более токсична и рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл). При состоянии по шкале ECOG 2 балла рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Важнейшими целями современ-

ной ЛТ являются максимизация контроля опухоли и минимизация токсичности лечения. Минимальным технологическим стандартом является 3D-ХЛТ.

Более «продвинутые» технологии уместны, когда это необходимо для безопасного подведения дозы ЛТ. Эти технологии включают (но не ограничиваются ими) 4D-КТ и/или ПЭТ-КТ, IMRT, VMAT, IGRT, синхронизацию дыхания.

Рандомизированные исследования демонстрируют снижение токсичности и улучшение выживаемости по сравнению с более старыми методами. В проспективном исследовании «радикальных программ» ХЛТ для пациентов с НМРЛ III стадии (RTOG 0617) IMRT ассоциировалась с почти 60%-ым снижением (с 7,9% до 3,5%) частоты лучевых пневмонитов, а также аналогичными улучшениями выживаемости и контроля опухоли по сравнению с 3D-ХЛТ.

Дистанционная ЛТ первичной опухоли, пораженных лимфатических узлов: ЛТ с IMRT, VMAT, IGRT, синхронизацией дыхания (минимально необходимые требования: 3D конформная ЛТ) РОД 2 Гр, СОД 60–66 Гр (КТ, ПЭТ).

Не рекомендуется проведение индукционной ХТ, так как этот подход не позволяет достичь преимуществ в эффективности над стандартной ХЛТ. Индукционную ХТ следует рассматривать при значительных размерах опухоли и невозможности достижения запланированных объемов облучения. Не рекомендуется проведение консолидирующей ХТ после ХЛТ в связи с отсутствием преимуществ в выживаемости без прогрессирования.

Пациентам с локорегиональными рецидивами после радикального хирургического лечения возможно проведение ХЛТ. Рекомендуется проведение 3–4 циклов ХТ перед ЛТ, либо 2–4 циклов одновременно с ХТ.

Таблица 3. Режимы химиотерапии, часто применяемые в лечении IIIA, IIIB, IIIC стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией.

паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в капельно+карбоплатин АUC5 в/в капельно в 1-й день, каждые 3 нед., 3–4 курса
пеметрексед 500 мг/м ² в/в капельно+цисплатин 75 мг/м ² в/в капельно или карбоплатин АUC5 в/в капельно в 1-й день, 3 нед., 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
этопозид 50 мг/м ² в/в в 1–5-й и 29–33-й дни+цисплатин 50 мг/м ² в 1-й, 8-й, 29-й, 36-й дни одновременно с ЛТ
паклитаксел 45–50 мг/м ² в/в еженедельно+карбоплатин АUC2 в/в капельно еженедельно одновременно с ЛТ

После завершения ХЛТ пациентам, не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом с целью увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 2 нед. либо в дозе 1500 мг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 4 нед. в течение не менее 12 мес. или до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Для выбора дальнейшей тактики после ХЛТ рекомендуется проведение КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием или без него и УЗИ брюшной полости; необходимо дополнительно рассмотреть возможность УЗИ шейно-надключичных лимфоузлов. КТ/МРТ головного мозга следует выполнять при наличии жалоб и клинических показа-

ний, если это исследование не было выполнено при первичном стадировании или после предыдущего обследования головного мозга прошло более 12 нед. Выполнение ПЭТ-КТ как единственного метода для идентификации новых очагов после завершения ХЛТ не рекомендовано в связи с возможностью существования воспалительных изменений вследствие ХЛТ. Для достижения максимальной эффективности и безопасности комбинированного лечения (ХЛТ+иммунотерапия) крайне важным является мультидисциплинарное планирование стратегии лечения пациентов с III стадией НМРЛ, преемственность между специалистами, сокращение сроков между окончанием ХЛТ и началом иммунотерапии.

При противопоказаниях к ХЛТ рекомендуется проводить системную ХТ (см. раздел 3.1.3.1), включая молекулярно-направленное лечение, иммунотерапию.

3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией НМРЛ

Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества за счет эффективного контроля симптомов болезни. Раннее начало противоопухолевой, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни. Рекомендуется назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов (табл. 4).

При выявлении активирующих мутаций EGFR (в 18–21 экзонах) или транслокаций ALK, ROS1, мутации BRAF рекомендуется назначение таргетной терапии (см. раздел 3.1.3.4).

При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений рекомендуется ХТ или химиоиммунотерапия в зависимости от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях (иммунотерапия) — с учетом уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми и/или иммунными клетками (см. раздел 3.1.3.1).

3.1.3.1. Лекарственная терапия первой линии при IV стадии НМРЛ

Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии при IV стадии НМРЛ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы лекарственной терапии первой линии НМРЛ IV стадии.

цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день+винорелбин 25–30 мг/м ² в/в или 60–80 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. +паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день±бевацизумаб 15 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме)
цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день+гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
карбоплатин AUC5 в 1-й день+гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
цисплатин 75 мг/м ² в/в (или карбоплатин AUC5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед. +пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день с премедикацией фолиевой кислотой и вит. B12 за 5–7 дней до начала курса±бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме) ¹
цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день+этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед.
карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день+этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед.

винорелбин 25–30 мг/м ² в/в или 60–80 мг/м ² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. B12 за 5–7 дней до начала курса (при непилоскоклеточном НМРЛ)
пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ опухолевых клеток длительно, до 2 лет (при НМРЛ без активирующих мутаций)
пембролизумаб 400 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 6 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ опухолевых клеток длительно, до 2 лет (при НМРЛ без активирующих мутаций)
пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия+пеметрексед 500 мг/м ² в/в+цисплатин 75 мг/м ² (карбоплатин AUC5) в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности, пембролизумаб — до 2 лет (только при непилоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций)
пембролизумаб 200 мг+паклитаксел 200 мг/м ² в 1-й день+карбоплатин AUC6 в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности, до 2 лет (при плоскоклеточном НМРЛ)
пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. длительно, до 2 лет (для пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевых клеток при НМРЛ без активирующих мутаций в случае непереносимости ХТ)
пембролизумаб 400 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 6 нед. длительно, до 2 лет (для пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевых клеток при НМРЛ без активирующих мутаций в случае непереносимости ХТ)
атезолизумаб 1200 мг в/в+паклитаксел 200 мг/м ² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м ²) +карбоплатин AUC6 в/в+бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при непилоскоклеточном НМРЛ). В случае клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию
атезолизумаб назначается в дозах: <ul style="list-style-type: none"> • 840 мг в/в каждые 2 нед.; • 1200 мг в/в каждые 3 нед.; • 1680 мг в/в каждые 4 нед. Для пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (позитивное окрашивание мембраны $\geq 50\%$ опухолевых клеток или $\geq 10\%$ иммунокомпетентных клеток)
Ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 2 недели+ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 недель Продолжительность двойной иммунотерапии — до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет
ниволумаб 360 мг 1 раз в 3 нед. +ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 нед. +2 цикла ХТ 1 раз в 3 нед. (при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг/м ² +карбоплатин AUC6 в/в капельно 1 раз в 3 нед.; при непилоскоклеточном НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м ² +цисплатин 75 мг/м ² (карбоплатин AUC5 или 6) в/в капельно 1 раз в 3 нед.); продолжительность двойной иммунотерапии — до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет
гефитиниб по 250 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
эрлотиниб по 150 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)

рамуцирумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед. + эрлотиниб 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR в 18, 19 и 21 экзонах)
бевацизумаб 15 мг/кг в/в кап каждые 3 нед. + эрлотиниб 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR в 18, 19 и 21 экзонах)
афатиниб 40 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
кризотиниб по 250 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии терапии (при транслокации ALK, ROS1 и мутации c-MET)
церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности в первой линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости (при транслокации ALK)
алектиниб 600 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости)
бригатииниб ² 90 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно в течение первых 7 дней, затем — 180 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK в 1 линии терапии, при прогрессировании заболевания на фоне терапии алектинибом или церитинибом в первой линии либо после применения кризотиниба и как минимум еще одного ингибитора тирозинкиназы ALK)
BRAF/MEK ингибиторы: дабрафениб по 150 мг 2 раза/сут. внутрь и траметиниб 2 мг/сут. внутрь; оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E)
капматиниб ² по 400 мг 2 раза в сутки ежедневно длительно (при мутации гена c-MET)

¹ Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией гемцитабина с цисплатином

² Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) рекомендуется проведение 4 циклов комбинированной платиносодержащей ХТ, в случае нарастающего объективного эффекта и удовлетворительной переносимости количество циклов может быть увеличено до 6. Оценку эффективности лечения рекомендуется проводить после каждых 2 циклов ХТ в сроки около 2 нед. от первого дня четного цикла.

Неплатиновые режимы (комбинированные или в виде монокимиотерапии) рекомендуется использовать в том случае, если назначение производных платины противопоказано.

Бевацизумаб рекомендуется назначать в сочетании с ХТ только больным неплоскоклеточным НМРЛ в удовлетворительном состоянии, не имеющим противопоказаний для его введения (отсутствие прорастания крупных сосудов, серьезной сопутствующей

патологии и т. д.). После окончания ХТ при контроле над ростом опухоли и удовлетворительной переносимости введение бевацизумаба можно продолжить в качестве поддерживающей терапии и применять до прогрессирования болезни.

При стабилизации или частичном/полном регрессе опухоли после 4–6 циклов лечения при хорошей переносимости рекомендуется проведение поддерживающей терапии. В качестве поддерживающей терапии при неплоскоклеточном НМРЛ рекомендуется применение пеметрекседа или бевацизумаба или их комбинации, если эти препараты входили в схему лечения.

Для лечения пожилых пациентов или пациентов, объективное состояние которых оценивается по шкале ECOG 2 балла, в качестве минимального варианта лечения может быть рекомендована монокимиотерапия этопозидом, винорелбином внутрь или в/в, пеметрекседом (неплоскоклеточный НМРЛ), таксанами, гемцитабином или моно-иммунотерапия пембролизумабом или атезолизумабом при уровне экспрессии PD-L1 > 50%, пембролизумабом при PD-L1 > 1% (при непереносимости ХТ); комбинация этих препаратов с производными платины (предпочтительно — с карбоплатином) — оптимальный вариант.

В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) рекомендуется назначать бисфосфонаты или деносумаб (оптимально); при угрозе патологического перелома либо с обезболивающей целью рекомендуется паллиативная ЛТ.

Рекомендуется проводить обследование с использованием методов объективной визуализации (КТ, R-графия, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия скелета) проявлений опухолевого процесса для контроля эффективности до начала лечения и далее 1 раз в 1,5–3 мес. с учетом клинических показаний. Рекомендуется применять один и тот же метод оценки, использованный до начала лечения.

3.1.3.2. Иммуноterapia диссеминированного НМРЛ

Новым направлением в лекарственном лечении больных диссеминированным НМРЛ является иммуноterapia, в частности — ингибиторы контрольных точек иммунного надзора. В качестве иммунотерапии I линии при отсутствии активирующих мутаций в гене EGFR или транслокации ALK/ROS1 при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 50% опухолевых клеток, оцененной с помощью анти-PD-1 антитела 22C3, рекомендуются МКА пембролизумаб (200 мг в/в 30 мин. каждые 3 нед.; 400 мг в/в 30 мин. каждые 6 нед.) или атезолизумаб при гиперэкспрессии PD-L1 (без мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1) в одной из следующих доз:

- 840 мг в/в каждые 2 нед.;
- 1200 мг в/в каждые 3 нед.;
- 1680 мг в/в каждые 4 нед.

В случае агрессивного течения и/или при наличии симптомов, связанных с распространенностью опухолевого процесса, возможно применение химиоиммунотерапии.

При непереносимости ХТ в качестве иммунотерапии I линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 1% опухолевых клеток при отсутствии активирующих мутаций в генах EGFR, BRAF, транслокации ALK/ROS1 рекомендуется анти-PD-1 МКА пембролизумаб 200 мг в/в 30 мин. каждые 3 нед. или 400 мг в/в 30 мин. каждые 6 нед.

У больных распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 рекомендуется комбинированная иммунотерапия+ХТ с использованием одного из двух режимов:

- 1) пембролизумаб 200 мг в/в+пеметрексед 500 мг/м² в/в+цисплатин 75 мг/м² в/в (карбоплатин AUC5 в/в) 1 раз в 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций; данная комбинация применяется у пациентов без активирующих мутаций EGFR или ALK;
- 2) атезолизумаб 1200 мг в/в+паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) +карбоплатин AUC6 в/в+бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ); перед началом использования данной комбинации пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию.

Больным распространенным плоскоклеточным раком легкого с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована комбинированная иммунотерапия+ХТ в режиме пембролизумаб 200 мг в/в+паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день+карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом в прежней дозе до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет). Пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована двойная иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед. и ипилимумабом 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет или двойная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом в сочетании с двумя циклами ХТ: ниволумаб 360 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед. +ипилимумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед. в сочетании с двумя циклами двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины (при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг/м²+карбоплатин AUC6 в/в капельно 1 раз в 3 нед., всего 2 цикла; для неплоскоклеточного НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м²+цисплатин 75 мг/м² (или карбоплатин AUC5–6) в/в капельно 1 раз в 3 нед., всего 2 цикла) до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет.

3.1.3.3. Лекарственная терапия второй линии при IV стадии НМРЛ

Вторая линия ХТ рекомендуется только при прогрессировании опухолевого процесса. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное негативное влияние на качество жизни с учетом сопутствующих заболеваний. ХТ второй линии может уменьшать выраженность симптомов рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов.

Предпочтительным после первой линии платиносодержащей поли- или монокимиотерапии является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-L1 МКА,

если они не назначались в первой линии: ниволумаба или атезолизумаба (независимо от уровня экспрессии PD-L1) или пембролизумаба при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевых клеток. Повторное назначение препаратов этого класса возможно во второй-третьей линиях, если первая линия иммунотерапии была завершена без признаков прогрессирования опухоли и/или без непереносимой токсичности. Лечение проводится непрерывно до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Ниволумаб рекомендуется больным плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ при любом уровне экспрессии PD-L1 (в том числе и при неизвестном статусе PD-L1) в виде 60-минутной или 30-минутной инфузии в одном из трех дозовых режимов:

- ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 нед.
- ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед.
- ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед.

Можно менять режим дозирования и интервал введения ниволумаба с 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед. на 480 мг 1 раз в 4 нед. и наоборот следующим образом:

- если пациент получал ниволумаб в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед., то первую дозу 480 мг нужно вводить через 2 нед. и далее продолжить лечение в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед.
- если пациент получал ниволумаб в дозе 480 мг 1 раз в 4 нед., то первую дозу 3 мг/кг или 240 мг нужно вводить через 4 нед. и далее продолжить лечение в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 нед.

Пембролизумаб рекомендуется в дозе 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в 30 мин. каждые 6 нед. у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевых клеток.

Атезолизумаб рекомендуется для лечения больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 в одном из трех дозовых режимов:

- атезолизумаб 1200 мг в/в каждые 3 нед.
- атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 нед.
- атезолизумаб 1680 мг в/в каждые 4 нед.

Можно менять режим дозирования и интервал введения атезолизумаба с 840 мг 1 раз в 2 нед. на 1200 мг 1 раз в 3 нед. или 1680 мг 1 раз в 4 нед. и наоборот следующим образом:

- если пациент получал атезолизумаб в дозе 840 мг 1 раз в 2 нед., то первую дозу 1200 мг или 1680 мг нужно вводить через 2 нед. и далее продолжить лечение в дозе 1200 мг 1 раз в 3 нед. или 1680 мг 1 раз в 4 нед.
- если пациент получал атезолизумаб в дозе 1200 мг 1 раз в 3 нед., то первую дозу 840 мг или 1680 мг нужно вводить через 3 нед. и далее продолжить лечение в дозе 840 мг 1 раз в 2 нед. или 1680 мг 1 раз в 4 нед.
- если пациент получал атезолизумаб в дозе 1680 мг 1 раз в 4 нед., то первую дозу 840 мг или 1200 мг нужно вводить через 4 нед. и далее продолжить лечение в дозе 840 мг 1 раз в 2 нед. или 1200 мг 1 раз в 3 нед.

Иммунотерапия во второй и последующих линиях лечения метастатического НМРЛ может продолжаться до клинически значимого (симптомного) прогрессирования процесса при неприемлемой токсичности.

У пациентов с ранним, в течение 6 мес. от начала ХТ первой линии, прогрессированием аденокарциномы легкого предпочтительным является назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом: доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день+нинтеданиб 200 мг внутрь 2 раза/сут. со 2-го по 21-й дни; цикл 21 день. В отдельных случаях при отмене доцетаксела из-за побочных эффектов возможно продолжить нинтеданиб в монотерапии в прежней дозе до прогрессирования (только в случае объективного ответа или стабилизации болезни).

Назначение доцетаксела (если он не применялся ранее) в комбинации с нинтеданибом также может рассматриваться в качестве терапевтической опции у пациентов с аденокарциномой после неудачи первой линии ХТ и второй линии иммунотерапии, в первую очередь — при коротком интервале после ее окончания или при прогрессировании на ее фоне. Возможно назначение платиновых комбинаций пациентам с НМРЛ в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) без активирующих мутаций при длительном интервале без прогрессирования после первой платино-содержащей линии лечения.

После платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ (без предшествующей или с предшествующей иммунотерапией) возможно также назначение терапии рамуцирумабом в комбинации с доцетакселом 75 мг/м² в/в капельно каждые 3 нед. до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Рекомендуемая доза рамуцирумаба составляет 10 мг/кг в/в каждые 3 нед. Ослабленным пациентам (объективное состояние по шкале ECOG 2 балла) рекомендуется монотерапия пеметрекседом, доцетакселом, гемцитабином, винорелбином или иммунотерапия до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в первой линии (табл. 4).

Назначение третьей и последующих линий терапии рекомендовано пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) при наличии не использованных ранее опций терапии с принципиально другим механизмом противоопухолевого эффекта.

Эрлотиниб (при неплоскоклеточном НМРЛ) или афатиниб могут быть рекомендованы пациентам без активирующих мутаций в гене EGFR, если имеются противопоказания для иммуно- и ХТ (табл. 4).

Замена одного иммуноонкологического препарата на другой не рекомендуется.

3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия НМРЛ IV стадии: EGFR (+), ALK/ROS1 (+), BRAF (+), c-MET (+)

Молекулярно-направленная терапия рекомендуется всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень для ее применения, независимо от времени выявления молекулярного повреждения, характера, длительности и эффективности предшествующего лечения; таргетное лечение может быть назначено пациентам в ослабленном состоянии, включая случаи ECOG 3–4. С учетом высокой эффективности, хорошей

переносимости и менее выраженного негативного влияния на качество жизни таргетная терапия должна рассматриваться как преимущественная опция лечения в сравнении с ХТ. Молекулярно-направленная (таргетная) терапия проводится непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако, при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например, в головном мозге) рекомендуется продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или всего объема головного мозга) или хирургическим удалением солитарного очага.

Для опухолей с активирующими мутациями EGFR, ALK/ROS1 характерна высокая частота метастазирования в головной мозг, что определяет необходимость проведения КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением до начала и в процессе противоопухолевого лечения. Обследование с целью контроля эффективности лечения рекомендуется проводить 1 раз в 3 мес. или по клиническим показаниям.

Для пациентов с мутациями гена EGFR в 18, 19 или 21 экзонах в качестве терапии первой линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы EGFR гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб или комбинированный режим бевацизумаба/рамуцирумаба с эрлотинибом (табл. 4).

Осимертиниб по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы первого поколения улучшает общую выживаемость. Комбинация ингибиторов VEGF (бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед. или рамуцирумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед.) и эрлотиниба 150 мг внутрь ежедневно статистически значимо увеличивает время до прогрессирования заболевания, но не влияет на общую выживаемость.

Назначение афатиниба при делеции в 19 экзоне гена EGFR в первой линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с ХТ.

Афатиниб и осимертиниб являются препаратами выбора при редких мутациях в гене EGFR, в том числе в 18 и некоторых вариантах мутаций в 20 экзонах. В этих случаях требуется консультация генетика с целью определения потенциальной чувствительности к таргетной терапии. Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ первой линии, ХТ рекомендуется завершить (при эффективности — после 4 циклов) и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR. Поддерживающая ХТ после 4 циклов нецелесообразна.

При системном прогрессировании на фоне первой линии таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ первого-второго поколений рекомендуется оценить возможность ребиопсии или исследование плазмы (с определением мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК) с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей тактики лечения. При выявлении мутации EGFR T790M на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ EGFR первого и второго поколений рекомендовано назначение осимертиниба. В качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба, а также при отсутствии мутации T790M или прогрессировании на терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR) рекомендуется ХТ с включением платиносодержащих дуплетов (см. раздел 3.1.3.1) или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в+паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) +карбоплатин AUC6 в/в+бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Монотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета этим пациентам может быть рекомендована при исчерпании стандартных вариантов лечения в третьей-четвертой линиях терапии.

При выявлении транслокации ALK в качестве первой линии лечения НМРЛ рекомендуется один из следующих препаратов: алектиниб, лорлатиниб, церитиниб, бригатиниб или кризотиниб. Лечение проводится до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности:

- алектиниб 600 мг внутрь 2 раза/сут.
- лорлатиниб 100 мг внутрь 1 раз/сут.
- церитиниб 450 мг/сут внутрь.
- кризотиниб 250 мг внутрь 2 раза/сут.
- бригатиниб¹ 90 мг 1 раз в сутки внутрь в течение первых 7 дней, затем — 180 мг 1 раз в сутки внутрь.

При метастатическом поражении головного мозга наибольшую внутримозговую эффективность проявляют бригатиниб, алектиниб и лорлатиниб; бригатиниб¹ и алектиниб статистически значимо увеличивают время до внутримозговой прогрессии ALK-позитивного НМРЛ.

При выявлении транслокации ALK после начала первой линии ХТ рекомендовано завершить запланированный объем лечения (при отсутствии прогрессирования) и перейти на таргетную терапию. При выявлении транслокации ALK после начала первой линии противоопухолевой ХТ целесообразность назначения бригатиниба¹ доказана в клиническом исследовании ALTA. У пациентов с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом оптимальной является вторая линия таргетной терапии церитинибом или алектинибом или бригатинибом¹. При непрямом сравнительном анализе бригатиниб¹ демонстрирует наиболее высокий уровень выживаемости без прогрессирования, однако прямых сравнительных исследований эффективности церитиниба, алектиниба и бригатиниба¹ не проводилось. При невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана платиносодержащая ХТ с метотрексатом и, при отсутствии противопоказаний, — бевацизумабом или химио-иммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в+паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) +карбоплатин АУС6 в/в+бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии алектинибом или церитинибом или бригатинибом¹ в первой линии лечения рекомендуется вторая линия таргетной терапии лорлатинибом по 100 мг перорально один раз в сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности. При невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK третьего поколения показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в+пак-

¹ Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

литаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) +карбоплатин АUC6 в/в+бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом и как минимум еще одним ингибитором тирозинкиназы ALK рекомендуется третья линия таргетной терапии лорлатинибом.

При выявлении транслокации в гене ROS1 рекомендована таргетная терапия кризотинибом. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ или таргетная терапия ROS1-ингибиторами последующих поколений (церитиниб¹, лорлатиниб¹).

При мутации BRAF V600E возможным режимом первой линии является комбинация BRAF/MEK ингибиторов дабрафениба 150 мг внутрь 2 раза/сут. ежедневно и траметиниба 2 мг/сут. внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении мутации BRAF V600E после начала первой линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно назначить таргетную терапию.

При выявлении мутации с-MET рекомендована таргетная терапия кризотинибом. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ.

Препарат капматиниб¹ показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене с-MET, приводящей к выпадению 14 экзона.

Среди пациентов с НМРЛ с мутацией с-MET общий ответ наблюдался у 41% пациентов, получавших ранее одну или две линии терапии, и у 68% пациентов, ранее не получавших лечение. Медиана времени без прогрессирования составила 5,4 и 12,4 месяцев соответственно.

В отдельных случаях (у предлеченных пациентов) при невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном НМРЛ может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия афатинибом. Эрлотиниб рекомендуется только при неплюсклеточном раке легкого. При эффективности/стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

При выявлении реарранжировки гена NTRK может быть рекомендован ларотректиниб 100 мг дважды в день до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг

Это частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном — аденокарциномы (до 30%). Рекомендуется локальное лечение при выявлении в головном мозге единичных метастазов без выраженных клинических проявлений: оперативное удаление и/или стереотаксическая ЛТ. Добавление к локальному лечению ЛТ всего объема головного мозга улучшает интракраниальный контроль. При множественном церебральном

метастатическом поражении (более 3–5 метастазов) рекомендуется ЛТ всего объема головного мозга (РОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр, СОД 30 Гр). С учетом высокого риска развития нейрокогнитивных осложнений необходимо приложить максимальных усилий для применения тотального облучения головного мозга в более позднее время.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с высоким (более 50 % клеток) уровнем экспрессии PD-L1 в первой линии терапии рекомендуется применение пембролизумаба.

При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов с активирующими мутациями EGFR, транслокациями ALK, ROS-1 рекомендуется начинать лечение с ингибиторов тирозинкиназ.

Осимертиниб, алектиниб, лорлатиниб, церитиниб, бригатииниб¹ обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ первого поколения при классических мутациях в первой линии терапии. С учетом более низкой эффективности ингибиторов тирозинкиназ первого поколения в отношении интракраниального контроля при их применении в первой линии терапии ЛТ (при возможности — стереотаксическое облучение) должна быть рассмотрена уже в дебюте заболевания. Применение ингибиторов тирозинкиназ второго-третьего поколений позволяет отложить применение ЛТ до интракраниального прогрессирования.

Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении осимертиниба в 3 раза ниже по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения (8 % против 24 %). Афатиниб демонстрирует сравнимую с ингибиторами тирозинкиназ первого поколения эффективность у пациентов с метастазами в головном мозге.

Однако афатиниб подобно осимертинибу у пациентов без исходных метастазов в ЦНС снижает риск возникновения метастазов *de novo*. Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении алектиниба в 4 раза ниже по сравнению с ингибитором тирозинкиназы ALK первого поколения кризотинибом (9,4 % против 41,4 %). Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении лорлатиниба составляет 7 % против 72 % при применении кризотиниба у пациентов с наличием метастазов в ЦНС исходно, и 1 % против 18 % у пациентов без исходных метастазов в ЦНС.

При симптомных метастазах в головном мозге рекомендуется назначение высоких доз ГКС (дексаметазон до 24 мг/сут.) для уменьшения отека вещества мозга; при неэффективности ГКС в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы не рекомендуется; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

¹ Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.