

М. Рек, С. Попат, Н. Рейнмут, Д. Де Руйшер, К.М. Керр, С. Петерс от имени Рабочей группы по клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)

Метастатический немелкоклеточный рак легкого:

клинические практические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению (2014)

Заболееваемость и эпидемиология

Первичный рак легкого является наиболее распространенным видом рака после немеланомного рака кожи и относится к ведущим причинам смерти от злокачественных опухолей в мире. В развитых странах смертность начала уменьшаться среди мужчин, что отражает снижение распространенности курения, и достигла плато среди женщин в большинстве стран Европы и США – регионах, где смертность от рака легкого среди женщин и мужчин сравнима.

На долю немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) приходится 80-90% случаев всех раковых опухолей легкого, при этом заболеваемость мелкоклеточным раком легкого снижается в течение последних двух десятилетий. Курение является основной причиной рака легкого, вызывая 80% случаев заболевания. Известны и другие факторы риска, в том числе воздействие асбеста, мышьяка, радона и нетабачных полициклических ароматических углеводородов. Также интересны гипотезы о влиянии домашних источников загрязнения воздуха (например, печей с угольным отоплением или паров от приготовления пищи), которые могут являться причиной относительно высокой заболеваемости раком легкого среди некурящих женщин в ряде стран.

В последнее время наблюдается увеличение доли никогда не куривших пациентов с НМКРЛ, особенно в странах Азии. Эти новые эпидемиологические данные стали основанием для выделения рака легкого, не связанного с курением, в отдельную нозологическую единицу. На сегодня установлено, что опухоли у таких пациентов имеют специфические молекулярные и генетические особенности.

Диагностика

Следует применять иммуногистохимию, позволяющую уменьшить долю неуточненного НМКРЛ (НМКРЛ-НУ) среди впервые выявленных случаев рака легкого до 10% и ниже. В целях индивидуального подбора лечения пациентам необходимо получить адекватное количество материала биопсии для гистологического и молекулярного исследования. Нужно помнить о повторной биопсии в случае прогрессирования заболевания.

При НМКРЛ удалось идентифицировать определенные генетические изменения, ведущие к ключевым онкологическим последствиям, два из которых позволяют применение избирательной системной терапии, нацеленной на конкретные биохимические процессы. **Активирующие (сенсбилизирующие) мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) являются предикативными относительно**

ответа опухоли на применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR эрлотиниба и gefitinиба. Это приводит к увеличению частоты ответа (ЧО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания при лучшей переносимости и лучшем качестве жизни (КЖ) по сравнению с химиотерапией в первой линии лечения. Частота мутаций EGFR в европеоидной популяции составляет примерно 10%, и она выше у никогда не куривших пациентов, больных аденокарциномой, женщин и мужчин из Восточной Азии. Мутационный статус EGFR следует систематически анализировать по стандартной методике секвенирования у пациентов с распространенным НМКРЛ неплоскоклеточного гистологического типа (I, A). Подобное тестирование не рекомендуется проводить у больных с несомненным диагнозом плоскоклеточного рака, за исключением пациентов, никогда не куривших или куривших мало (<15 пачек в год) (IV, A).

Установление стадии и оценка риска

Необходимо собрать полный анамнез, включая курение и сопутствующие заболевания, потерю массы тела, функциональный статус (ФС) и результаты физического обследования.

Стандартный перечень лабораторных исследований включает рутинные анализы

крови, функциональные печеночные и почечные пробы, а также необходимые костные биохимические анализы. Рутинное определение уровня сывороточных маркеров, таких как раково-эмбриональный антиген (РЭА), не рекомендуется.

Пациентам должна быть выполнена компьютерная томография (КТ) легких и верхнего квадранта живота.

Обследование центральной нервной системы (ЦНС) проводится пациентам с неврологическими симптомами и признаками. При этом магнитно-резонансная томография (МРТ) является более чувствительной по сравнению с КТ.

Визуализирующее обследование костей необходимо выполнять в случае клинического подозрения на наличие костных метастазов.

Лечение НМКРЛ IV стадии

Решение относительно тактики лечения необходимо обсудить на консилиуме с вовлечением специалистов разного профиля. Системную терапию следует назначать всем пациентам с НМКРЛ IV стадии и показателями ФС 0-2 (I, A). На любой стадии НМКРЛ необходимо настаивать на прекращении курения, поскольку это улучшает результаты лечения, кроме того, курение может взаимодействовать с системной терапией (II, A).

Терапия первой линии

- У пациентов с опухолями, имеющими активирующие мутации EGFR, ИТК-EGFR значительно замедляют прогрессирование заболевания и должны рассматриваться в качестве первой линии терапии. **Поэтому пациентам с НМКРЛ до начала лечения следует обследовать на наличие мутаций EGFR.** Терапия ИТК (эрлотиниб, афатиниб, или gefitinиб) также ассоциируется с достоверно более высокой ЧО и лучшим КЖ в сравнении с первой линией терапии химиопрепаратами (I, A).

- Пациентам с показателями ФС 3-4 также можно предлагать лечение ИТК EGFR (II, A) в случае обнаружения активирующих мутаций EGFR.** Целесообразность продолжения лечения после прогрессирования заболевания изучается.

- У пациентов с «диким» типом гена EGFR не рекомендуются ИТК в первой линии лечения вследствие меньшей эффективности по сравнению с химиотерапией (I, A) и отсутствия преимуществ над плацебо (I, A).

- У пациентов с НМКРЛ и реаранжировкой в гене ALK стоит рассмотреть применение кризотиниба – двойного ИТК ALK и MET (I, A).

- У пациентов с **ФС 0-2 комбинированные схемы химиотерапии на основе препаратов платины увеличивают выживаемость и улучшают КЖ.** Химиотерапию необходимо начинать, когда ФС пациента удовлетворительный. Большинству пациентов рекомендуется четыре цикла химиотерапии, особенно если планируется поддерживающее лечение; максимально шесть циклов (II, B).

Выбор схемы химиотерапии необходимо анализировать с учетом следующих факторов:

- В ряде метаанализов было продемонстрировано более высокую ЧО при применении комбинированных схем с цисплатином по сравнению со схемами на основе карбоплатина.** В одном из метаанализов показатели общей выживаемости (ОВ) оказались существенно выше при применении цисплатина в подгруппе пациентов с неплоскоклеточным раком и в группах больных, получавших схемы третьего поколения, включая гемцитабин и таксаны (I, B). Химиотерапия цисплатином сопровождается большей частотой развития токсических эффектов со стороны пищеварительного тракта, нервной системы и почек; при этом гематологические токсические эффекты чаще наблюдаются при применении карбоплатина.

- У пациентов с неплоскоклеточным раком пеметрексед имеет преимущества в отношении выживаемости по сравнению со схемами на основе гемцитабина или доцетаксела (II, A). **Применение пеметрекседа ограничено неплоскоклеточным НМКРЛ в любой линии лечения (I, A).**

- Согласно результатам рандомизированного клинического исследования, показатели ОВ на фоне лечения бевацизумабом выше по сравнению с таковыми при использовании комбинации паклитаксел-карбоплатин у пациентов с неплоскоклеточным НМКРЛ и показателями ФС на уровне 0-1, при этом данный препарат можно предлагать пациентам после исключения противопоказаний (I, A). **В двух метаанализах было продемонстрировано значительное улучшение ЧО, ВБП и ОВ при применении бевацизумаба с химиотерапией** на основе препаратов платины по сравнению с химиотерапией на основе препаратов платины без дополнительных препаратов у соответствующих пациентов с неплоскоклеточным НМКРЛ. Поэтому комбинация бевацизумаба с химиотерапией на основе препаратов платины заслуживает внимания как тактика лечения соответствующих пациентов (I, A).

- Комбинированные схемы химиотерапии без препаратов платины в сочетании с препаратами третьего поколения следует назначать только в случае противопоказаний к препаратам платины. В ряде метаанализов была установлена более низкая ЧО при использовании комбинаций без препаратов платины, и в одном из них показатели выживаемости пациентов оказались хуже (I, A).

Пациенты с ФС≥2:

- химиотерапия увеличивает выживаемость и, вероятно, повышает качество жизни у пациентов с НМКРЛ и ФС 2 по сравнению с лучшим поддерживающим лечением (ЛПЛ) (I, B). Вариантами лечения является монотерапия гемцитабином, винорельбином или таксанами (I, B). Преимущество комбинации карбоплатина с паклитакселом над монотерапией было продемонстрировано в подгрупповом анализе трех больших исследований III фазы, при этом токсичность оставалась в допустимых пределах.

- Комбинированная химиотерапия на основе карбоплатина может применяться у пациентов с **ФС 2 (II, A).**

- Пациентам с **ФС 3-4** следует рекомендовать ЛПЛ (II, B) при отсутствии опухолей с активирующими (сенсбилизирующими) мутациями EGFR.

Пациенты пожилого возраста:

- результаты двух рандомизированных исследований III фазы показали, что монохимиотерапия является стандартом первой линии лечения пациентов пожилого возраста с распространенным НМКРЛ. В недавнем проспективном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали ежемесячные циклы карбоплатина в сочетании с еженедельным введением паклитаксела и монотерапия винорельбином или гемцитабином у пациентов в возрасте 70-89 лет с **ФС 0-2**, лучшие показатели выживаемости наблюдались на фоне комбинированной схемы химиотерапии.

- Преимущества отмечались во всех возрастных подгруппах, однако при этом показатели токсичности были более высокими (в частности, нейтропеническая лихорадка и смерть от сепсиса). Химиотерапию на основе препаратов платины лучше назначать больным пожилого возраста с показателями **ФС 0-1**, а также у определенных пациентов с показателем **ФС 2**, при адекватной функции других органов; при этом монохимиотерапия может оставаться рекомендованным подходом к лечению пациентов пожилого возраста и больных с другими сопутствующими заболеваниями, у которых риск развития побочных эффектов лечения является высоким (I, B).

Продолжение на стр. 26.

