

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого

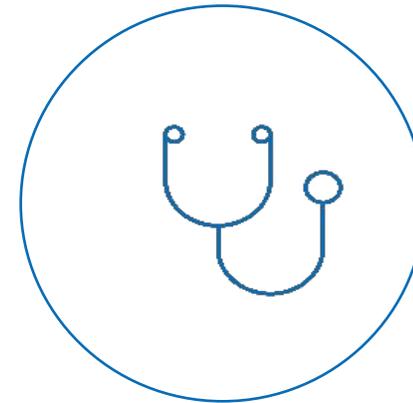
Выполнил: ординатор кафедры онкологии Лемешев
Даниил Павлович



Методы лечения немелкоклеточной онкологии легких

Выделяют 5 основных методов лечения НМРЛ:

1. Хирургическое вмешательство
2. Химиотерапия
3. Лучевая терапия
4. Таргетная терапия
5. Иммунотерапия



Хирургическое лечение НМРЛ



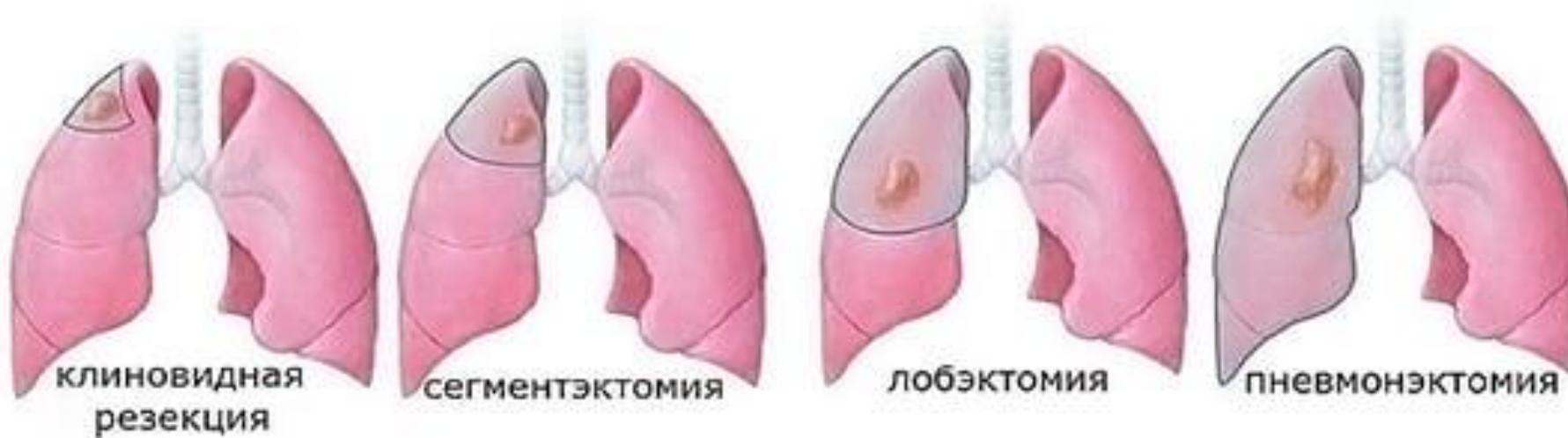
Рекомендации к применению хирургического лечения

Пациенты с НМРЛ 0–IIIA клинической стадии считаются операбельными с учетом функциональных показателей, некоторые пациенты со стадией IIIB (T3N2) являются операбельными.

- Больные немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) 0-IIIA клинической стадии считаются операбельными с учетом функциональных показателей [B].
- Больным НМРЛ 0-II (N0) рекомендуется хирургический метод лечения при условии соблюдения требований к радикальной операции [B].
- Больным НМРЛ II (N1) стадии рекомендована адъювантная лекарственная противоопухолевая терапия [B].
Предоперационное противоопухолевое лечение у данной группы пациентов не рекомендовано [B].
- Больные с клинической IIIA стадией считаются условно операбельными, им рекомендовано комбинированное лечение с применением химиотерапии [A] или лучевой терапии [C], возможно – комплексным (трехкомпонентным) [B].
- Больные НМРЛ IIIB (N0-1) стадии считаются условно операбельными в плане комбинированного лечения [C].
- Больные НМРЛ IIIB (N2) стадии, обусловленной врастанием в клетчатку средостения, предсердие, адвентицию аорты считаются условно операбельными в плане комбинированного и комплексного лечения [D].
- Больные НМРЛ IIIB (N3) и IV стадиями считаются неоперабельными [B].

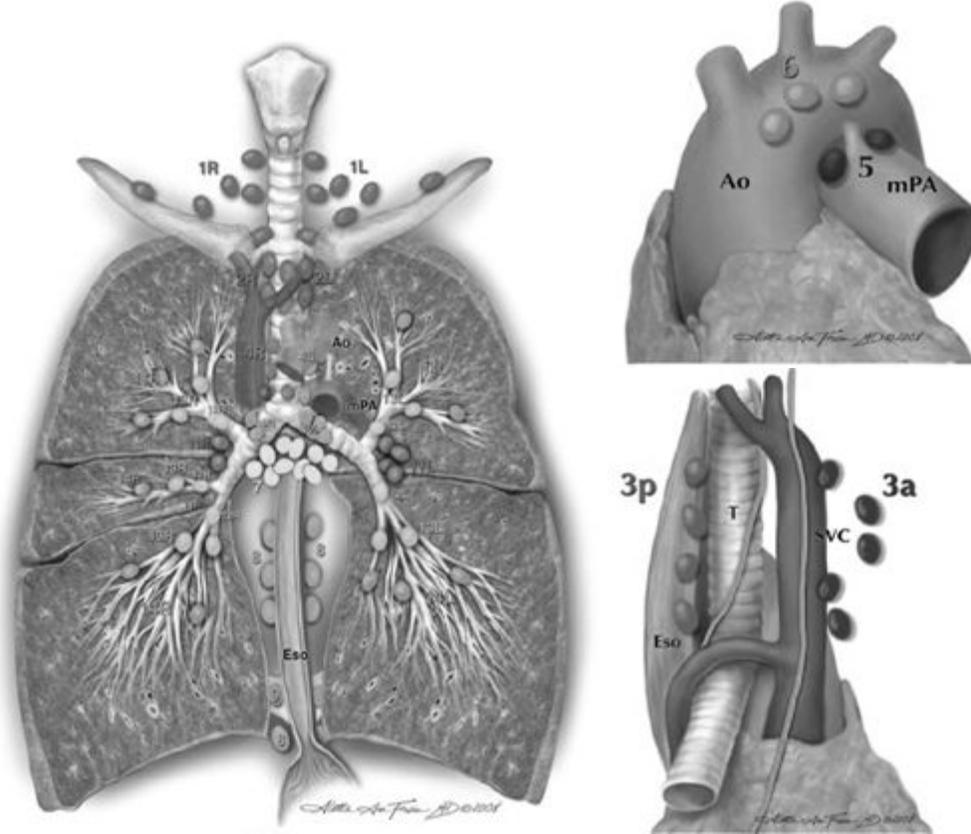
Хирургическое лечение НМРЛ

- При НМРЛ могут применяться следующие виды хирургического вмешательства:
- **Лобэктомия.** Легкие состоят из 5 долей, 3 в правом легком и 2 в левом легком. Лобэктомия — это удаление всей доли легкого. В настоящее время этот метод считается наиболее эффективным, даже когда опухоль очень мала.
- **Сегментэктомия.** Это еще один способ удаления новообразования, когда невозможно удалить целую долю. При сегментэктомии хирург удаляет часть легкого, в которой развился рак.
- **Клиновидная резекция(сублобарная).** Если хирург не может удалить целую долю, можно удалить опухоль, окруженную краем здорового легкого.
- **Пневмонэктомия.** Подразумевает удаление органа.



Хирургическое лечение НМРЛ

Помимо удаления опухоли обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани является медиастинальная лимфодиссекция (удаление клетчатки с лимфатическими узлами регионарных зон метастазирования). Стандартным объемом операции на лимфатических путях средостения следует считать систематическую медиастинальную ипсилатеральную лимфодиссекцию выполняемую вне зависимости от объема удаления легочной ткани и метастазирования лимфатическим путем узлов.



Supraclavicular zone
 1 Low cervical, supraclavicular, and sternal notch nodes

SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

Upper zone

- 2R Upper Paratracheal (right)
- 2L Upper Paratracheal (left)
- 3a Prevascular
- 3p Retrotracheal
- 4R Lower Paratracheal (right)
- 4L Lower Paratracheal (left)

AORTIC NODES

AP zone

- 5 Subaortic
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

INFERIOR MEDIASTINAL NODES

Subcarinal zone

- 7 Subcarinal

Lower zone

- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament

N1 NODES

Hilar/Interlobar zone

- 10 Hilar
- 11 Interlobar

Peripheral zone

- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Хирургическое лечение НМРЛ



- Операция слева подразумевает удаление парааортальных, субаортальных, левых нижних паратрахеальных лимфоузлов, обнажение верхней полуокружности аорты и удалением клетчатки по ходу начальных отделов общей сонной и подключичной артерий. Обязательна перевязка (пересечение) Баталовой связки, что позволяет удалить претрахеальные лимфоузлы, выполнить частичную ревизию правой паратрахеальной области. В объем этой операции входит широкое рассечение медиастинальной плевры и удаление клетчатки переднего средостения с визуализацией на протяжении левой брахиоцефалической вены.
 - В процессе операции справа – широко открывается правый отдел средостения, чему помогает перевязка дуги непарной вены, обнажается правая и передняя поверхности трахеи (в том числе в области бифуркации трахеи с визуализацией левого главного бронха), для этого верхняя полая вена отводится кнутри. Верхней границей является обнаженный брахиоцефалический ствол аорты, левой – правая полуокружность восходящей аорты, нижней – трахеобронхиальный угол. Следует сохранить основной ствол н. вагус. Обязательно удаляется клетчатка переднего средостения с визуализацией проксимального отдела левой брахиоцефалической вены.
- ✓ Независимо от стороны операции удаляются бифуркационные, паразофагеальные и лимфоузлы легочной связки соответствующих сторон.

Химиотерапия НМРЛ



После радикальных операций, начиная с IV стадии, рекомендовано проведение адъювантной ХТ, которая улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость.

Адъювантную ХТ рекомендовано начинать не позднее 8 недель после операции при восстановлении пациента. Рекомендуется использовать любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов III поколения или этопозида, всего проводится 4 цикла лечения. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорелбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина.

Введение в комплекс химиолучевого лечения общесистемной магнитотерапии достоверно снижает токсичность.



Химиотерапия НМРЛ

Режимы адъювантной и неадъювантной химиотерапии НМРЛ

Винорелбин 25-30 мг/м² в/в (или 60-80 мг/м² внутрь) в 1-й и 8-й день + цисплатин 75 в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов.

Этопозид 100 мг/м² в/в в 1-й, 2-й и 3-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 28- дневного цикла; до 4 циклов.

Паклитаксел 175-200 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день 21- дневного цикла, до 4 циклов.

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла; до 4 циклов.

Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 21- дневного цикла; до 4 циклов.

Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день; до 4 циклов с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала каждого цикла (только неплоскоклеточный НМРЛ)

Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й день + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 21- дневного цикла; до 4 циклов.

Пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й день 21-дневного цикла + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день; до 4 циклов с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала каждого цикла (только неплоскоклеточный НМРЛ)

Химиотерапия НМРЛ

II–IIIА стадии

- При II стадии заболевания в случае невозможности хирургического лечения рекомендуется химиолучевая терапия, или ЛТ, или химиотерапия.
- При исходно нерезектабельной опухоли у больных в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) на первом этапе рекомендуется одновременная химиолучевая терапия; при состоянии по шкале ECOG 2 балла предпочтительнее последовательное использование двух методов: ЛТ с последующими 3–4 консолидирующими курсами ХТ.
- Неоадьювантная химиотерапия (2 курса) рекомендуется у пациентов с IIIА стадией за счет N2 (доказанный морфологически или при ПЭТ/КТ) в качестве этапа комбинированного лечения [17]. Операцию рекомендуется выполнять не позднее 3–4 недель от последнего введения химиопрепаратов.
- Адьювантная химиотерапия рекомендуется во всех случаях N+ при отсутствии противопоказаний. Следует учитывать ослабленное состояние больных после операции.

IIIВ стадии (неоперабельные)

- Химиолучевая терапия рекомендуется в качестве стандартного подхода при лечении больных местнораспространенным (неоперабельным) НМРЛ.
- Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако она более токсична и рекомендуется только больным в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл)

Химиотерапия НМРЛ

Режимы, часто применяемые в лечении IIIA, IIIB стадии НМРЛ в комбинации с лучевой терапией.

- Этопозид 50 мг/м² в 1-5 й, 29-33-й дни в/в + цисплатин 50 мг/м² в 1-й, 8-й, 29, 36 дни одновременно с ЛТ
- Паклитаксел 50 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в + карбоплатин AUC-2 в 1-й, 8-й, 15-й дни в/в кап одновременно с ЛТ + 2 курса консолидирующей ХТ (паклитаксел 175-200 мг/м² в/в в 1-й день+карбоплатин AUC 5-6 в/в кап в 1-й день, интервал 3 недели)
- Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день+карбоплатин AUC 5 в/в кап в 1-й день каждые 3 неделиX4 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
- Пеметрексед 500 мг/м² в/в кап в 1-й день+цисплатин 75 мг/м² в/в кап в 1-й день каждые 3 неделиX3курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ)
- При IIIB стадии рекомендуется использовать 2-х-компонентные платиновые комбинированные режимы ХТ. При противопоказаниях к химиолучевому лечению рекомендуется проводить системную ХТ.
- Рекомендуется следующий оптимальный объем ХТ в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цисплатина/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации рекомендуется применение комбинации этопозида и цисплатина/карбоплатина в еженедельном режиме. Рекомендуется применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с ЛТ.

Химиотерапия НМРЛ

Химиотерапия первой линии при IV стадии: Рекомендуется паллиативное лечение больных IV стадией НМРЛ. Двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорелбином, гемцитабином, таксанами, и пеметрекседом могут увеличивать продолжительность жизни, улучшать ее качество и эффективно контролировать симптомы болезни

- ❖ Оценку эффективности лечения рекомендуется проводить каждые 2 курса химиотерапии

Химиотерапия первой линии при IV стадии: Пациентам в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0-1 балл) с немелкоклеточным раком без активирующих мутаций рекомендуется назначение платиновых комбинаций, ослабленным больным (состояние по шкале ECOG 2 балла) - монотерапии пеметрекседом, гемцитабином или винорелбином до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в I линии. Предпочтительным является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета ниволумаба, пембролизумаба или атезолизумаба (в том случае, если пембролизумаб или атезолизумаб не были использованы в I линии лечения)

- ❖ Оценка эффекта выполняется каждые 6-8 нед., предпочтительный метод – КТ.

Химиотерапия НМРЛ

Активные режимы лекарственной терапии 1 линии НМРЛ IV стадии.

Этопозид 120 мг/м² в 1, 2, 3-й день в/в + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день в/в каждые 3 недели.

Этопозид 100 мг/м² в 1-й – 3-й день в/в + карбоплатин АUC-5 в 1-й день в/в каждые 3 недели.

Винорелбин 25-30 мг/м² в/в (или 60-80 мг/м² внутрь) в 1, 8-й и 15-й день + цисплатин** 80 мг/м² в 1-й день в/в каждые 3 недели.

Паклитаксел 175-200 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75- 80 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели.

Паклитаксел 175 – 200 мг/м² в 1-й день + карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день каждые 3 недели. +/- Бевацизумаб 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования.

Гемцитабин 1000–1250 мг/м² в 1-й и 8 -й дни + цисплатин 75- 80 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели.

Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + карбоплатин АUC5 в 1-й день каждые 3 недели.

Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/м² (или карбоплатин АUC 5) в 1-й день каждые 3 недели с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала курса +/- Бевацизумаб 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели до прогрессирования.

Винорелбин** 25-30 мг/м² в/в (или 60-80 мг/м² внутрь) 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 недели

Этопозид 100- 120 мг/м² в/в в 1, 2, 3-й день каждые 3 недели.

Гемцитабин 1000-1250 мг/м² в 1-й и 8-й день каждые 3 недели.

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 недели.

Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели с премедикацией фолиевой кислотой и витамином В12 за 5–7 дней до начала курса.

Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная. инфузия каждые 3 недели для пациентов с экспрессией PD–L1 в ≥50% опухолевых клеток длительно (до 2х лет).

Лучевая терапия НМРЛ

Лучевую терапию применяют как самостоятельное лечение, а также в сочетании с хирургическим или химиотерапевтическим методом.

- Радикальная лучевая терапия рекомендуется больным I-II стадиями НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений и отказе пациента [B].
- Адьювантная лучевая терапия больным НМРЛ 0-IIВ (N0) стадии после радикальных операций не рекомендуется [A].
- При T1-2N0 рекомендуется проведение стереотаксической гипофракционной радиотерапии с использованием крупных доз за фракцию (РОД 7 - 12Гр, СОД 56 – 48Гр) [B]. Лечение проводится с использованием методик контроля за дыханием
- При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется химиолучевая терапия, или лучевая терапия, или химиотерапия.
- При исходно не резектабельной 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.

Дистанционная лучевая терапия

- Первичная опухоль
Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60 Гр (КТ, ПЭТ)
- Регионарные лимфатические узлы
Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ, ПЭТ)



Таргетная терапия НМРЛ

Таргетная терапия — это лечение, направленное на специфические гены, белки или тканевую среду рака, способствующую росту и выживанию опухоли. Этот тип лечения блокирует рост и распространение раковых клеток, одновременно ограничивая повреждение здоровых клеток.

Не все опухоли имеют одинаковые мишени. Чтобы найти наиболее эффективное лечение, ваш врач может провести анализы для определения генов, белков и других факторов опухоли. Это помогает врачам, по возможности, подбирать для каждого пациента наиболее эффективное лечение.

Таргетная терапия НМРЛ включает в себя:

Антиангиогенную терапию. Направлена на остановку ангиогенеза, то есть, процесса создания новых кровеносных сосудов. Для роста и распространения опухоли нужны питательные вещества, поставляемые по кровеносным сосудам, поэтому целью терапии является «истощение» опухоли.

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Исследования показали, что препараты, блокирующие EGFR, могут быть способствовать остановке или замедлению роста рака легких. В частности, протоколы NCCN рекомендуют назначать пациентам с мутацией EGFR в качестве первой линии терапии эрлотиниб или афатиниб или gefitinib.

Препараты, нацеленные на другие генетические изменения. Исследования показали, что направленное воздействие на другие генетические изменения в опухолях легких может помочь остановить или замедлить рост НМРЛ. Сюда относятся:

Ингибиторы анапластической лимфомы киназы (ALK). Мутации в гене ALK обнаружены примерно у 5% пациентов с НМРЛ. Их присутствие ассоциируется с высокой чувствительностью к ингибиторам ALK кризотинибу, церитинибу, алктинибу. Пациентам с положительной транслокацией ALK в качестве терапии первой линии показан кризотиниб или церитиниб. Если аномалия выявлена уже во время химиотерапии, предлагается дополнить ее поддерживающей терапией или прервать, заменив на кризотиниб или церитиниб.

Препараты, направленные на изменения в гене под названием ROS1. Пациенты с транслокацией ROS1 имеют высокочувствительны к терапии кризотинибом.

Определенное генетическое изменение, называемое слиянием NTRK. Эта разновидность генетических изменений встречается в ряде видов рака, включая рак легких.

Иммунотерапия диссеминированного НМРЛ



Иммунотерапия, также называемая биологической терапией, предназначена для повышения естественной защиты организма от рака. В ней используются вещества, вырабатываемые организмом или произведенные в лаборатории для улучшения, направления или восстановления функции иммунной системы.

Для большинства пациентов на поздних стадиях НМРЛ, которым не подходит таргетная терапия, иммунотерапия или ее сочетание с химиотерапией часто являются предпочтительным первичным лечением.

В качестве иммунотерапии I линии рекомендуется анти-PD-1 МКА пембролизумаб, показанный при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ опухолевых клеток при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1. Пембролизумаб рекомендуется в дозе 200 мг в/в 30 мин. каждые 3 нед.

Больным с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована комбинированная иммуно+химиотерапия.

Два режима: Пембролизумаб 200 мг+пеметрексед 500 мг/м²+ цисплатин 75 мг/м² (карбоплатин AUC 5) в/в кап 1 раз в 3 недели X4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумабом до 2х лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций и Атезолизумаб 1200 мг +паклитаксел 175 мг/м²+карбоплатин AUC 5+бевацизумаб 7.5мг/кг в/в кап в 1й день каждые 3 недели X4 курса в дальнейшем поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности только при неплоскоклеточном НМРЛ, в случае клинической необходимости перед началом терапии с атезолизумабом пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию.



САМАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**