

**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

Амиралиев А.М., Багрова С.Г. Болотина Л.В., Бойко А.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков М.Б., Глушко В.А., Горбунова В.А., Колбанов К.И., Коломейцева А.А, Королева Л.А., Лактионов К.К., Маренич А.Ф., Мещерякова И.А., Михина З.П., Пикин О.В., Полоцкий Б.Е., Реутова Е.В.,Тюляндин С.А., Трахтенберг А.Х., Черниченко А.В.

Оглавление

1. Методология
2. Определение, классификации, принципы диагностики
 - 2.1. Клинико-анатомическая классификация
 - 2.2. Морфологическая классификация
 - 2.3. Международная классификация по стадиям
 - 2.4. Клинические проявления
 - 2.5. Диагностика
3. Лечение больных немелкоклеточным раком легкого
 - 3.1. Хирургическое лечение
 - 3.2. Комбинированное лечение
 - 3.3. Лучевая терапия
 - 3.4. Лекарственное противоопухолевое лечение
 - 3.5. Объемы лечения с учетом стадии заболевания
4. Лечение больных мелкоклеточным раком легкого
 - 4.1. Комбинированное лечение
 - 4.2. Лекарственное противоопухолевое лечение

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, Pub|med и др.). Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1. Уровни доказательности и градации рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO)

<i>Уровень и тип доказательности</i>	
I	Доказательства, полученные в результате мета-анализа большого числа хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
<i>Градация рекомендаций</i>	
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемой публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

2. Определение, классификации, принципы диагностики.

Рак лёгкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желёз бронхиол и лёгочных альвеол.

2.1. Клинико-анатомическая классификация

Центральный рак лёгкого возникает в бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном).

По направлению роста выделяют *экзофитный* (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растёт в просвет бронха; *эндофитный* (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу лёгочной паренхимы; *разветвлённый* рак с муфтообразно перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов, а также *смешанный* характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.

Периферический рак лёгкого исходит из эпителия более мелких бронхов или локализующийся в паренхиме лёгкого.

Различают *узловую* округлую опухоль, *пневмониеподобный* рак и рак верхушки лёгкого с синдромом Панкоста.

2.2. Международная гистологическая классификация опухолей легких (2004)

Злокачественные эпителиальные опухоли.

1. Плоскоклеточный рак (8070/3).

2. Мелкоклеточный рак (8041/3).

3. Аденокарцинома (8140/3).

Смешанный подтип (8255/3).

Ацинарная аденокарцинома (8550/3).

Папиллярная аденокарцинома (8260/3).

Бронхиолоальвеолярная аденокарцинома (8250/3).

Неслизеобразующий (8251/3).

Слизеобразующий (8253/3).

Смешанная или неопределенная (8254/3).

Солидная аденокарцинома (8254/3).

- Фетальная аденокарцинома (8333/3).
- Слизеобразующая (коллоидная) аденокарцинома (8480/3).
- Слизеобразующая цистаденокарцинома (8470/3).
- Перстневидноклеточная аденокарцинома (8490/3).
- Светлоклеточная аденокарцинома (8310/3).
- 4. Крупноклеточный рак (8012/3).
 - Крупноклеточный нейроэндокринный рак (8013/3).
 - Базалоидный рак (8123/3).
 - Лимфоэпителиоподобный рак (8082/3).
 - Светлоклеточный рак (8310/3).
 - Крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом (8014/3).
- 5. Аденоплоскоклеточный рак (8560/3).
- 6. Саркомоподобный рак.
 - Плеоморфный рак.
 - Веретенноклеточный рак.
 - Гигантоклеточный рак.
 - Карциносаркома.
 - Бластома легкого.
- 7. Карциноидная опухоль (8240/3).
 - Типичный карциноид (8240/3).
 - Атипичный карциноид (8249/3).
- 8. Рак бронхиальных желез.
 - Мукоэпидермоидный рак (8430/3).
 - Аденокистозный рак (8200/3).

2.3. Международная классификация рака легкого по стадиям и системе TNM (2002)

«Т» размер и локализация первичной опухоли

T_x - недостаточно данных для оценки первичной опухоли, наличие которой доказана только на основании выявления клеток рака в мокроте.

T_{is} – внутриэпителиальный (преинвазивный) рак (carcinoma in situ);

T₁ – микроинвазивный рак или опухоль сегментарного, долевого бронха, или опухоль до 3см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без вовлечения последней;

T₂ – периферическая опухоль более 3 см в наибольшем измерении или прорастающая в висцеральную плевру, а также центральный рак с поражением главного бронха дистальнее 2 см от кия бифуркации трахеи (carina trachealis), или сопровождающаяся ателектазом не всего легкого;

T₃ – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевру, перикард; или опухоль поражающая главный бронх проксимальнее 2 см. от кия бифуркации трахеи, но без вовлечения последнего, или опухоль с ателектазом всего легкого;

T₄ – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на сердце (миокард), магистральные сосуды (аорта, общий ствол легочной артерии, верхняя полая вена), трахею, пищевод, тела позвонков, клетчатку и структуры средостения; или опухоль любого размера и локализации в сочетании со злокачественным плевральным (перикардиальным) выпотом, а также наличие дополнительного очага (отсев, метастаз) в той же доле на стороне поражения.

«N» состояние регионарных лимфатических узлов

N_x - регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N₀ - нет метастазов во внутригрудных лимфатических узлах;

N₁-метастатическое поражение ипсилатеральных пульмональных, бронхопульмональных и/или лимфатических узлов корня легкого, включая их вовлечение путем непосредственного распространения первичной опухоли;

N₂ - метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов;

N₃ - поражение надключичных, контралатеральных средостенных или корневых лимфатических узлов.

«M» отдаленные метастазы

M_x - отдаленные метастазы не могут быть оценены;

M₀ - нет отдаленных метастазов;

M₁ - имеются отдаленные метастазы, включая узел в другой доле легкого на стороне поражения.

Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (M) применяют дополненную градацию:

PUL – легкое

PER - брюшная полость

MAR - костный мозг

BRA - головной мозг

OSS – кости

SKI – кожа

PLE – плевра

LYM - лимфатические узлы

ADP – почки

SADP- надпочечники

HEP – печень

OTH – другие

При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM ставиться критерий «с», а при постхирургической (патогистологическая классификация) - критерий «р». Требования к определению категории pT,pN,pM аналогичны таковым при категории

cT,cN,cM. Символ N может быть оценен при исследовании не менее шести лимфатических узлов, три из которых средостенные, из них один - бифуркационный.

В 2009 г сформулирована и опубликована новая классификация (седьмого пересмотра). Глобальным изменениям подверглись критерии символов T и M, а также группировка по стадиям. Так, первичная опухоль T₁, имея ранее отличительный критерий диаметр опухолевого узла в 3 см без вовлечения висцеральной плевры или опухолевое поражение сегментарного, долевого бронха, ныне дополнительно подразделена на T_{1a} и T_{1b}, с установлением границ размера менее и более 2 см соответственно. Символ T₂, как и ранее, означает поражение главного бронха дистальнее 2 см от гребня карины, распространение на висцеральную плевру, а также ателектаз или обтурационный пневмонит не всего легкого. Однако размер опухолевого узла более 3 см рекомендовано делить на T_{2a} (от 3 до 5 см) и T_{2b} (от 5 до 7 см). Символ T₃ следует применять при новообразовании более 7 см, распространении опухоли на грудную стенку, диафрагму, перикард, медиастинальную плевру, диафрагмальный нерв, главный бронх (менее чем 2 см от карины, но без поражения киля), отдельном опухолевом очаге (отсеке) в той же доле, а также ателектазе или обтурационном пневмоните всего легкого. В меньшей степени изменен критерий T₄: исключены «специфический (опухолевый) плеврит и перикардит», но введен отдельно расположенный узел в другой доле легкого на стороне поражения.

Символ M₁ подразделен на M_{1a} и M_{1b}: в первую категорию вошли метастатические очаги по плевре, специфический плеврит, перикардит и отдельный опухолевый узел в другом легком, во вторую – метастазы в других органах.

С учетом сочетания символов, характеризующих распространенность процесса (T,N,M) формируется стадия рака легкого. В результате внесенных изменений в критерии TNM Международной классификации седьмого пересмотра группировка по стадиям скорректирована (табл. 2).

Седьмая редакция Международной классификации предусматривает определение стадии не только для немелкоклеточного рака легкого, но и мелкоклеточного рака, а так- же карциноида.

2.4. Клинические проявления

Выраженность клинической симптоматики при раке легкого зависит от клинико-анатомической формы новообразования, его гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани.

Таблица 2. Международная классификация по системе TNM по стадиям.

Символ		N0	N1	N2	N3
T и M по классификации		Стадия согласно классификации 2009г (2002г)			
шестого пересмотра (2002г)	седьмого пересмотра (2009г)				
T1 (≤ 2 см)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2, <3 см)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB

T2 (>3, <5 см)	T2a	IB	IIA (IIB)	IIIA	IIIB
T2 (>5, <7 см)	T2b	IIA (IIB)	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 см)	T3	IA (IIB)	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB
T3 (инвазия в перикард, диафрагму, грудную стенку)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (дополнительный узел в той же доле)		IIB (IIB)	IIA (IIB)	IIA (IIB)	IIIB
T4 (врастание в пищевод, трахею, позвонки, аорту, предсердие и т.д.)	T4	IIIA (IIB)	IIA (IIB)	IIB	IIIB
M1 (отсев в другой доле ипсилатерального легкого)		IIIA (IV)	IIA (IV)	IIB (IV)	IIIB (IV)
T4 (опухолевый плеврит, перикардит)	M1a	IV (IIB)	IV (IIB)	IV (IIB)	IV (IIB)
M1 (отсев в контралатеральном легком)		IV	IV	IV	IV
M1 (отдаленные метастазы)	M1b	IV	IV	IV	IV

- *Кашель* при центральном раке легкого у большинства больных сухой, временами надсадный. С нарастанием обтурации бронха кашель может сопровождаться мокротой слизистого или слизисто-гнойного характера.
- *Кровохарканье* может проявляться в виде прожилок алой крови в мокроте или в виде диффузно окрашенной.
- *Одышка* выражена тем ярче, чем крупнее просвет поражённого бронха при центральном раке, или зависит от размера периферической опухоли, т.е. степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных венозных стволов, бронхов и трахеи.
- *Боль в грудной клетке* различной интенсивности на стороне поражения может быть обусловлена локализацией новообразования в плевральной зоне лёгкого, особенно при прорастании плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектаза лёгкого с признаками обтурационного пневмонита.

Перечисленные симптомы и синдромы не патогномичны для рака лёгкого и могут иметь место при неопухолевой лёгочной и общесоматической внелёгочной патологии. Так, например, кровохарканье может наблюдаться при туберкулёзе лёгкого и декомпенсированной кардиальной патологии; одышка — при хронических обструктивных заболеваниях лёгких; боли в грудной клетке — при воспалительных плевритах, радикулитах, межрёберной невралгии; кашель — при простудных, вирусных инфекциях, туберкулёзе и гнойных процессах в лёгких; симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

У некоторых пациентов можно выявить паранеопластические синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдром секреции адренкортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина). Рак лёгкого может сопровождаться тромбозом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями. Нередко проявляется остеоартропатией (синдром Мари–Бамбергера), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей («барабанные палочки»). При периферическом раке верхушки лёгкого возможно появление синдрома Бернара–Горнера (миоз, птоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы.

2.5. Диагностика

Рентгенологическая диагностика

Решающее значение в рентгенологической диагностике центрального рака лёгкого имеют проявления стеноза бронха (сегментарного или долевого): экспираторная эмфизема, гиповентиляция, ателектаз, отчётливо видимые на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях. Эти симптомы раньше обнаруживают при эндобронхиальном росте опухоли. При экзобронхиальном росте опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла и лишь по достижении им определённых размеров, при сдавлении или прорастании бронха рентгенологически проявляются нарушения бронхиальной проходимости. Томография, особенно в специальных проекциях, позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяжённость поражения), характере и степени распространения опухоли на лёгочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плевра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы).

Рентгенологическую диагностику периферического рака лёгкого у абсолютного большинства больных начинают с анализа патологических изменений, ранее обнаруженных на флюорограммах. Распространённое мнение о преимущественно шаровидной форме периферического рака

лёгкого относится к опухолям, диаметр которых превышает 3–4 см. Опухоль диаметром до 2 см чаще представляет собой полигональную тень в лёгочной паренхиме с неодинаковыми по протяжённости сторонами и напоминает звёздчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечёткость, как бы размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация окружающей лёгочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости (согона maligna). Полицикличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм рака, что, вероятно, обуславливает их быстрый рост и высокие инвазивные свойства.

Компьютерная томография органов грудной клетки

Метод КТ является основным в первичной диагностике местной распространенности опухолевого процесса в грудной клетке, при динамическом наблюдении после хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения. Это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, позволяющего на ранних этапах выявить семиотические признаки злокачественности. Современные возможности КТ позволяют не только диагностировать центральный рак до появления симптомов нарушения вентиляции легочной ткани, но выявлять начальные его формы, включая перибронхиально (разветвленная, узловая) растущие опухоли. Информативность КТ в первичной диагностике центрального рака легкого сопоставима с таковой при фибробронхоскопии, превышая последнюю при перибронхиальном росте опухоли. Применение методики внутривенного болюсного контрастного исследования позволяет улучшить результативность КТ диагностики. Наиболее характерной КТ картиной периферического рака легкого до 3см в диаметре при стандартной методике исследования являются: образование шаровидной или овоидной формы со спикурообразными либо мелкобугристыми контурами, преимущественно однородной структуры. Симптом «лимфогенной дорожки» к корню или плевре, чаще характерный для рака легкого, определяется не во всех наблюдениях. Реакция висцеральной плевры над периферическим узлом – «пупковидное втяжение плевры», являющийся относительным симптомом первичного рака легкого, выявляется только у трети больных. По мере увеличения размеров опухоли (свыше 3 см.) чаще выявляют неправильно округлую или многоузловую форму новообразования, появляются крупнобугристые очертания и неоднородность структуры за счет участков некроза или распада.

Фибробронхоскопия

Бронхологическое исследование относят к основным и обязательным методам диагностики рака легкого. Оно позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и произвести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биопсия, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева) для цитологического изучения, т.е. морфологически подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли. В последние годы все шире используются диагностические аппараты, заключающие в себя возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флюоресцентной эндоскопии. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считается флюоресцентная эндоскопия, основанная на эффекте аутофлюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Благодаря высокой результативности радиоизотопной диагностики успешно решаются следующие практически важные задачи: визуализация первичного опухолевого очага, обнаружение регионарных метастазов, обнаружение отдаленных метастазов; оценка эффективности лечения; выявление рецидивов заболевания. Недостатки данного метода (отсутствие возможности четкого отображения анатомических структур,

пространственного взаимоотношения выявляемых изменений с окружающими тканями) хорошо компенсируются совмещением с одновременным КТ исследованием, что повышает результативность диагностики.

Радионуклидная диагностика костей скелета

Метод позволяет выявить дегенеративные и опухолевые поражения костей скелета. Выполняется по показаниям, особенно при подозрении (наличии жалоб на боли в костях) на метастатическое поражение костей. Выявление очагов гиперфиксации радиофармпрепарата в костях предполагает проведение уточняющей диагностики с использованием рентгенографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Является обязательным методом оценки распространенности при мелкоклеточном раке легкого.

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Главная задача ультразвуковой диагностики при злокачественных опухолях легких - выявление лимфогенных и гематогенных отдаленных метастазов в органах брюшной полости, забрюшинного пространства и лимфатических узлах надключичной, шейной и аксиллярных областей.

Торакотомия и чрезкожная пункция, трансбронхиальная или транспицеводная тонкоигольная пункция/биопсия.

Под рентгенологическим, компьютерно-томографическим, ультразвуковым и эндоскопическим контролем производят пункцию выявленных изменений (периферического рака, увеличенных надключичных, медиастинальных, шейных, аксиллярных, забрюшинных лимфатических узлов или объемных образований мягких тканей) с целью подтверждения диагноза путем последующего морфологического исследования. При выявлении плеврита производят торакоцентез, по возможности (состоянию больного) полностью его эвакуируют (при необходимости дренируют плевральную полость) и морфологически исследуют.

Прескаленная биопсия лимфатических узлов

С целью определения состояния увеличенных надключичных, нижних шейных лимфатических узлов помимо пункции при необходимости (отрицательный результат, необходимость морфологического и иммуногистохимического типирования изменений) выполняют их биопсию.

Медиастиноскопия

Для дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения и при невозможности использования менее инвазивных методов выполняют медиастиноскопию. Чаще биопсируют группы претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, реже - субаортальных и бифуркационных.

Диагностическая видеоторакоскопия и торакотомия

Диагностические операции в большей степени показаны больным периферическим шаровидным образованием в легком, когда совокупность результатов перечисленных ранее методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. После интраоперационной ревизии и срочной морфологической диагностики, в зависимости от клинической ситуации, операцию завершают адекватным объемом удаления легочной ткани, а при злокачественном процессе дополняют медиастинальной лимфаденэктомией. Показаниями к диагностической видеоторакоскопии является экссудативный плеврит неясной этиологии; первичные опухоли плевры;

необходимость определения стадии рака легкого; метастазы опухоли в легком и по плевре; диссеминированные заболевания легких; злокачественные опухоли средостения; лимфаденопатия средостения.

Определение опухолевых маркеров

Опухолевые маркеры могут помочь в дифференциальной диагностике и оценке эффективности проводимого лечения. При раке легкого, в зависимости от его гистологической структуры, возможно определение следующих маркеров: нейронспецифическая энолаза (NSE) и раково-эмбриональный антиген (РЭА) при мелкоклеточном; цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1), маркер плоскоклеточного рака (SCC), РЭА при плоскоклеточном; РЭА, CYFRA 21-1, СА-125 при аденокарциноме; CYFRA 21-1, SCC, РЭА при крупноклеточном раке.

Дополнительные исследования

Определение группы крови
Исследование крови на резус-фактор
Определение антител к *Treponema pallidum*
Определение антигена HBsAg
Определение антител к вирусу гепатита С
Определение антител к ВИЧ
Анализ крови общий
Анализ мочи общий
Кислотно-щелочное состояние крови
Биохимический анализ крови
Коагулограмма
Исследование функции внешнего дыхания
Электрокардиография
Эхокардиография (до операции, при сопутствующей кардиальной патологии)
Пункция костного мозга (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга, анемии неясного генеза)
УЗДГ вен нижних конечностей (у больных старше 60 лет перед операцией, при варикозной болезни)
КТ органов брюшной полости (для уточнения изменений, выявленных при УЗИ).
КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением (местно-распространенный и метастатический процесс)
Эхокардиография (по показаниям с учетом, возраста, анамнеза, данных ЭКГ)
Эзофагогастродуоденоскопия (при жалобах)
Цитологическое исследование мокроты, пунктата, мазков и т.д.
Гистологическое исследование биопсийного материала
Иммуногистохимическое, иммуноцитохимическое исследование образцов опухолевой ткани для уточнения органопринадлежности и гистогенеза опухоли (TTF1, CK7, P63, P40)
Молекулярно-генетические исследования образцов опухолевой ткани (гистологический тип: аденокарцинома) для выявления специфических

активирующих мутаций гена EGFR и транслокации гена ALK.

Рекомендации по обследованию больных с подозрением на рак легкого

- С учетом жалоб, данных флюорографического профилактического исследования при подозрении на рак легкого необходимо выполнить компьютерно-томографическую диагностику [А, I].
- При клиническом и рентгенологическом подозрении на злокачественную опухоль легкого диагноз должен быть верифицирован любым из доступных методов [А, III].
- У пациентов с подозрением на рак легкого при наличии плеврита необходимо выполнить торакоцентез с цитологическим или иммуноцитохимическим исследованием полученной плевральной жидкости [В, II].
- Если при исследовании плевральной жидкости нет подтверждения диагноза, а подозрение на поражение плевры при раке легкого по данным лучевых методов исследования велико необходимо выполнить торакоскопию с биопсией измененной плевры [В, III].
- У больных с клиническим или рентгенологическим подозрением на рак легкого при выявлении экстраторакального новообразования (в мягких тканях, печени, надпочечнике) или увеличенного надключичного лимфатического узла необходимо выполнить пункционную или тотальную биопсию [В, III].
- При центральном раке легкого необходимо выполнить цитологическое исследование мокроты [В, II].
- При рентгенологическом подозрении на рак легкого показана фибробронхоскопия (ФБС) для определения уровня и границ поражения, взятия материала для морфологического исследования [А, I].
- При периферическом раке легкого верификация процесса должна быть получена путем биопсии из дистальных отделов сегментарного бронха при фибробронхоскопии или трансторакальной пункции [В, II].
- При увеличенных лимфатических узлах средостения с целью получения материала для морфологического исследования, уточнения характера изменений увеличенных лимфоузлов средостения показана трансбронхиальная и/или трансэзофагеальная пункция или медиастиноскопия [С, II].
- При рентгенологическом подозрении на периферический рак легкого без увеличенных внутригрудных лимфатических узлов и при невозможности получения верификации процесса всеми малоинвазивными методами показана диагностическая видеоторакоскопия или торакотомия с тотальной биопсией новообразования, срочным интраоперационным морфологическим исследованием. В случае подтверждения злокачественной опухоли показано выполнение радикальной операции [В, III].

3. Лечение больных немелкоклеточным раком легкого.

3.1. Хирургическое лечение больных злокачественной опухолью легкого подразумевает удаление органа (пневмонэктомия) или его анатомическую (билобэктомия, лобэктомия, сегментэктомия) и неанатомическую (сублобарную) резекцию с очагом болезни, внутрилегочными, корневыми и средостенными лимфатическими узлами.

Медиастинальная лимфаденэктомия (удаление клетчатки с лимфатическими узлами регионарных зон) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани [А].

Стандартным объемом медиастинальной лимфаденэктомии при операциях на правом легком следует считать удаление правых нижних паратрахеальных (тарахеобронхиальных, паратрахеальных, претрахеальных), слева – парааортальных, субаортальных, левых нижних паратрахеальных, и независимо от стороны операции - бифуркационных, паразофагеальных и узлов легочной связки соответствующих сторон (рис. 1).

Расширенная медиастинальная лимфаденэктомия (систематическая), т.е. увеличение объема больше стандартного, обусловлена метастатическим поражением вышеуказанных средостенных узлов и подразумевает удаление превенозных, ретротрахеальных и верхних паратрахеальных узлов с окружающей клетчаткой соответствующей стороны [А, I].

По характеру выполнения операции подразделяют на радикальные и паллиативные.

Под радикальной операцией (R0) подразумевают онкологически обоснованное удаление пораженного органа или его резекцию в пределах здоровых тканей с клетчаткой и лимфатическими узлами зон регионарного метастазирования, включая средостенные. Радикальность вмешательства обязательно подтверждают результатами срочного (интраоперационного) и планового морфологического исследований тканей по краю резекции.

Операцию считают паллиативной при микроскопическом (R1) выявлении опухолевых клеток по линии резекции бронха, сосудов, легочной ткани, дополнительно резецированных структур и органов, а также визуальной (R2) определяемой опухоли в оставшейся части легкого, на органах и структурах средостения, плевре, при опухолевом плеврите или перикардите, неполном удалении метастатических внутригрудных лимфатических узлов.

Рекомендации по объему хирургического лечения

- Минимальным онкологически обоснованным объемом операции рекомендовано считать лобэктомию, билобэктомию или пневмонэктомию с ипсилатеральной медиастинальной лимфаденэктомией [А, I].
- При периферических опухолях до 1,5 см. и низких функциональных кардио-респираторных резервах возможно выполнение анатомической сегментэктомии [В, II].
- Сублобарные резекции (атипичная резекция, сегментэктомия) сопряжены с увеличением частоты местного рецидива и ухудшением отдаленных результатов на 5-10% [В, III].

3.2. Комбинированное и комплексное лечение - различные варианты сочетания радикальной операции и консервативных методов противоопухолевого лечения.

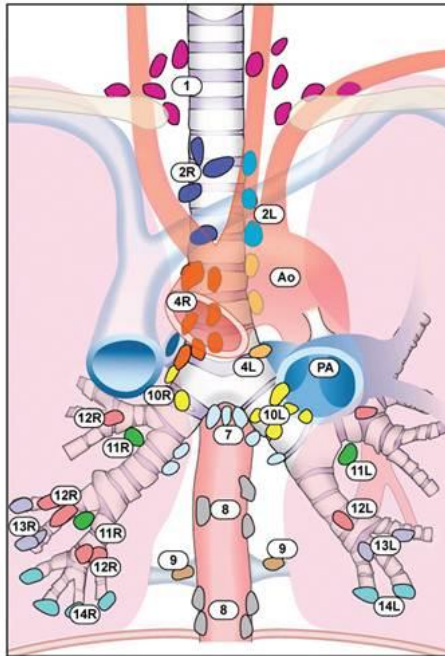
Рекомендации к применению хирургического лечения как самостоятельного метода или компонента комбинированного и комплексного.

- Больные немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) 0-IIIА клинической стадии считаются операбельными с учетом функциональных показателей [В]. При полноценном предоперационном обследовании доля больных, признанных интраоперационно неоперабельными не превышает 5-10% [С].
- Больные НМРЛ 0-II(N0) стадии могут быть излечены хирургическим методом при условии соблюдения требований к радикальной операции [В].

- Больным НМРЛ II (N1) стадии показана адьювантная лекарственная противоопухолевая терапия [B]. Предоперационное противоопухолевое лечения у данной группы пациентов не показано [B].
- Больные с клинической IIIA стадией считаются условно операбельными, их лечение должно быть комбинированным с применением химиотерапии [A] или лучевой терапии [C], возможно - комплексным (трехкомпонентного) [B].
- Больные НМРЛ IIIB (N0-1) стадии считаются условно операбельными в плане комбинированного лечения [C].
- Больные НМРЛ IIIB (N2) стадии, обусловленной вращением 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].

Наблюдение после радикального лечения при начальных стадиях НМРЛ

Согласно опубликованным данным наблюдение пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения НМРЛ следует проводить каждые 6 месяцев в течение первых двух лет, а затем ежегодно с оценкой физикального состояния и выполнением компьютерной томографии.



НАДКЛЮЧИЧНАЯ ЗОНА

- 1 Нижние шейные, надключичные и лимфатические узлы над яремной вырезкой

ВЕРХНИЕ СРЕДОСТЕННЫЕ

ВЕРХНЯЯ ЗОНА

- 2R Верхние паратрахеальные (правые)
- 2L Верхние паратрахеальные (левые)
- 3a Превенозные
- 3p Ретротрахеальные
- 4R Нижние паратрахеальные (правые)
- 4L Нижние паратрахеальные (левые)

АОРТАЛЬНЫЕ

АОРТОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ЗОНА

- 5 Подаортальные
- 6 Парааортальные

НИЖНИЕ СРЕДОСТЕННЫЕ

БИФУРКАЦИОННАЯ ЗОНА

- 7 Бифуркационные

НИЖНЯЯ ЗОНА

- 8 Параэзофагеальные
- 9 Легочной связки

ВНУТРИЛЕГОЧНЫЕ

КОРНЕВАЯ/МЕЖДОЛЕВАЯ ЗОНА

- 10 Корневые
- 11 Междолевые

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЗОНА

- 12 Долевые
- 13 Сегментарные
- 14 Межсегментарные

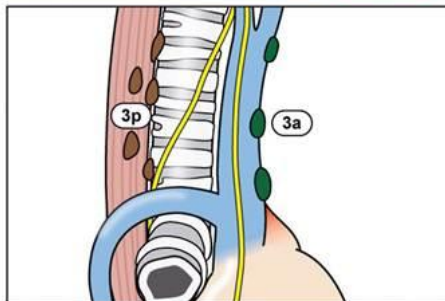
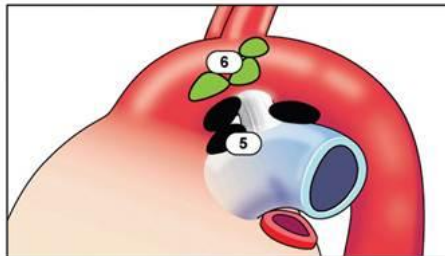


Рисунок 1. Регионарные лимфатические узлы по IASLC (2008г.).

Абсолютными онкологическими противопоказаниями к операции на легком при злокачественных опухолях являются: морфологически подтвержденные метастазы в отдаленных лимфатических узлах (шейные, аксиллярные, надключичные) или внутренних органах и тканях (головной мозг, плевра, печень, почки, надпочечники и др.); обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в трахею, аорту, слизистую пищевода, дистальную треть противоположного главного бронха, верхнюю полую вену с образованием внутрипросветного опухолевого тромба, особенно в ее интраперикардальном фрагменте; вовлечение в опухолевый процесс легочного ствола, правой плечеголовной, левой общей сонной и подключичной артерий; опухолевая инфильтрация клетчатки средостения; специфический плеврит, перикардит.

Лучевую терапию применяют как самостоятельное лечение, а также в сочетании с хирургическим или химиотерапевтическим методом. Облучение проводят дистанционно или контактно (брахитерапия).

- Радикальную лучевую терапию проводят больным ранними стадиями НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений [B].
- Адьювантную лучевую терапию больным НМРЛ 0-IV (N0) стадии после радикальных операций не применяют [A].
- Неоадьювантная лучевая терапия (возможно в сочетании с химиотерапией) может быть применена у отобранных (опухоль верхушки легкого с синдромом Панкоста) больных НМРЛ III(N0-1) [B].
- Брахитерапию рассматривают как альтернативный вариант лечения при НМРЛ ограниченном слизистым и подслизистым слоем [D]
- Лучевая терапия при нерадикальной операции (R1) уменьшает риск рецидива [C].
- Химиолучевая (одновременная) терапия увеличивает продолжительность жизни больных неоперабельным раком легкого (N2/N3) [A]
- Паллиативная лучевая терапия рекомендуется для предупреждения или контроля симптомов заболевания (боль, кровотечение, обструкция).
- Лучевая терапия на изолированные или ограниченные метастазы (например, головной мозг, надпочечники, легкие) может увеличивать продолжительность жизни ограниченной хорошо отобранной группе больных (удовлетворительное состояние, олигометастатический процесс).

3.4. Лекарственное противоопухолевое лечение больным немелкоклеточным раком легкого применяют в виде таргетной и/или химиотерапии.

Для оценки общего состояния пациента при определении показаний к лечению и назначении химиотерапии используют критерии ECOG (табл.3).

Таблица 3. Оценка состояния больного.

Значение	Описание ECOG
0	Способен осуществлять нормальную физическую деятельность без ограничений.
1	Ограничение на энергичную физическую деятельность, амбулаторное лечение, способен к несложной или малоподвижной деятельности,

	например: нетяжелая работа на дому, офисный работник.
2	Амбулаторное лечение, способен заботиться о себе, но не способен к какой бы то ни было трудовой деятельности, проводит более 50% времени вне постели.
3	Ограниченно способен заботиться о себе, но вынужден проводить в постели или сидя более 50% времени.
4	Полная недееспособность, полностью не способен заботиться о себе, полностью прикован к постели или стулу.
5	Смерть

3.5. Объемы лечения больных НМРЛ с учетом стадии

СТАДИЯ 0 (TisN0M0) IA-B (T1-2N0M0), IIВ (T3N0M0)

Хирургическое лечение

Спектр рекомендованных операций:

Лобэктомия

- лобэктомия видеоторакоскопическая
- лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов (легочной артерии)

Билобэктомия

Пневмонэктомия

(при врастании опухоли в соседние структуры и органы, т.е. T3 операции носят комбинированный характер – производят резекцию перикарда, диафрагмы или структур грудной стенки)

Эндобронхоскопическое лечение

Эндобронхиальная лазерная термоабляция

Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция

Эндобронхиальная фотодинамическая терапия (ФДТ)

Рекомендации по хирургическому лечению больных НМРЛ 0 (TisN0M0), IA-B (T1-2N0M0), IIВ (T3N0M0) стадии.

- Всем функционально операбельным больным НМРЛ 0-IIВ(N0) стадией показано хирургическое лечение [A].
- Эндобронхоскопическое лечение применяют у больных начальным раком (TisN0M0), особенно при низких функциональных показателях и первично-множественном одностороннем или двустороннем раке [C].
- Торакоскопическая лобэктомия при НМРЛ I стадии не снижает степень радикальности (при соблюдении принципов хирургии в онкологии), сопровождается меньшей выраженностью болевого синдрома по сравнению с открытыми операциями и не уступает им в отдаленных результатах [C].
- Бронхопластические операции показаны в случаях поражения устья долевого бронха или эндобронхиальном распространении опухоли, что не позволяет выполнить обычную лобэктомию, а пневмонэктомия нежелательна в связи с низкими респираторными резервами больного [B].
- При врастании (подрастании) опухоли в диафрагму, перикард, структуры грудной стенки (IIВ (N0) стадия) выполняют комбинированную операцию с резекцией соответствующей анатомической структуры [A].

- Все объемы операций должны включать удаление корневых, ипсилатеральных верхних и нижних медиастинальных лимфатических узлов с окружающей клетчаткой (см. выше медиастинальная лимфаденэктомия), что позволяет правильно морфологически стадировать опухолевый процесс [B].
- Наилучшие отдаленные результаты лечения при T3 у больных с вовлечением грудной стенки [B].
- Послеоперационная летальность не должна превышать 4% после лобэктомии и 8% после пневмонэктомии [B].

Лучевая терапия (при функциональной неоперабельности или отказе пациента от операции)

Дистанционная лучевая терапия (предпочтительно – конформная 3D лучевая терапия)

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60-70Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Эндобронхиальная лучевая терапия

По индивидуальному плану

Химиотерапия

- При НМРЛ IA-B стадии адьювантная химиотерапия не рекомендована [B]
- Паллиативную химиотерапию (см. ниже) применяют как самостоятельный вариант лечения (при отсутствии противопоказаний) в случаях невозможного проведения хирургического или лучевого лечения [A].

СТАДИЯ II (T1-2N1M0)

Комбинированное лечение

Хирургический компонент комбинированного лечения

Спектр рекомендованных операций:

Лобэктомия

- лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов (легочной артерии)

Билобэктомия

Пневмонэктомия

Химиотерапевтический компонент комбинированного лечения

Адьювантная химиотерапия (цисплатин-содержащие схемы) после радикальных операций в ранней стадии улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость в сравнении с наблюдением. Результаты сравнительного исследования (JBR.10) эффективности адьювантной химиотерапии (цисплатин + винорельбин) vs наблюдение показали, что продолжительность жизни (медиана) в группе адьювантного лечения достоверно лучше (94 мес), чем в группе наблюдения (73 мес); 5-летняя выживаемость 69% и 45% соответственно (p=0,03).

Адьювантную химиотерапию начинают проводить после восстановления пациента (ECOG 0-1) от оперативного вмешательства (но не позднее 8 недель), включает 3-4 цикла лечения.

Для адьювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3-го поколения или этопозид. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорельбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплоскоклеточном раке легкого оправдано применение режима пеметрексед+цисплатин. При противопоказаниях к применению цисплатина можно использовать Карбоплатин.

Режимы адьювантной и неоадьювантной химиотерапии НМРЛ

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

Лучевая терапия (при функциональной неоперабельности, отказе от операции, непереносимости/невозможности одновременной химиолучевой терапии)

Предпочтительно применение конформной 3D лучевой терапии

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60-66Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D)

Одновременная **химиолучевая терапия**, сочетающая конформную 3D лучевую терапию с химиотерапией (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, этопозид + цисплатин, винорельбин + цисплатин) возможна пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1). При ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов. Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако, более токсична. Планируемая суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации оправдано применение режима этопозид + цис/карбоплатин в еженедельном режиме. Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией.

Таблица 4. Режимы, часто применяемые в лечении III А-В стадии НМРЛ в комбинации с лучевой терапией.

Паклитаксел 50 мг/м ² 1,8,15 дни в/в + Карбоплатин АUC-2 1,8,15 дни в/в
Паклитаксел 50 мг/м ² 1,8,15 дни в/в + Цисплатин 25 мг/м ² 1,8,15 дни в/в
Этопозид 100 мг/м ² 1,8,15 дни в/в + Цисплатин 25 мг/м ² в 1,8,15 дни в/в
Этопозид 100 мг/м ² 1,8,15 дни в/в + Карбоплатин АUC-2 1,8,15 дни в/в

Химиотерапия может применяться как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и\или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения. Принципы и варианты лечения см.ниже в разделе **Лекарственное лечение больных IV стадией.**

СТАДИЯ IIIA (T1-3N2M0, T3N1M0)

Комбинированное лечение

Хирургический компонент комбинированного лечения

Спектр рекомендованных операций:

Лобэктомия

Билобэктомия

Пневмонэктомия

(при врастании опухоли в соседние структуры и органы, т.е. T3, T4 операции носят комбинированный характер – производят резекцию пораженных органов и структур, по показаниям выполняют трахео-бронхопластические операции)

Химиотерапевтический компонент комбинированного лечения

Адьювантная химиотерапия (цисплатин-содержащие схемы) после радикальных операций улучшает безрецидивную (39% vs 34%) и общую 5-летнюю (45 % vs 40%) выживаемость в сравнении с наблюдением. Мета-анализ (LACE) 4584 случаев наблюдения после радикальной операции (pT1-3N1-2M0) свидетельствует об увеличении 5 летней выживаемости (абсолютная выгода – 5,4%) при использовании цисплатин-содержащих режимов.

Адьювантную химиотерапию начинают проводить после восстановления пациента (ECOG 0-1) от оперативного вмешательства (но не позднее 8 недель), включает 3-4 цикла лечения.

Для адьювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3-го поколения или этопозида. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорельбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплоскоклеточном раке легкого оправдано применение режима пеметрексед+цисплатин. При противопоказаниях к применению цисплатина можно использовать Карбоплатин. Дозовые режимы см выше.

Неoadьювантная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов с IIIA-N2 стадией болезни в качестве этапа комбинированного лечения.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения). Принципы и варианты лечения см.ниже в разделе **Лекарственное лечение больных IV стадией**.

Лучевой компонент комбинированного лечения (после радикальной операции)

Послеоперационную лучевую терапию поводят на зоны *регионарных лимфатических узлов*:

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D)

Лучевая терапия

(при нерадикальной операции, функциональной неоперабельности или отказе от хирургического лечения)

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 70Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D)

Одновременная **химиолучевая терапия**, сочетающая конформную 3D лучевую терапию с химиотерапией (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, этопозид + цисплатин, винорельбин + цисплатин) возможна пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1). При ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов. Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако, более токсична. Планируемая суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цис/карбоплатина в еженедельном режиме. Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией. Возможные варианты химиотерапии см таблица 4.

Неoadьювантная или предоперационная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов в качестве этапа комбинированного лечения. Применяемые режимы химиотерапии: см **Лекарственное лечение больных IV стадией**.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения). Принципы и варианты лечения см.ниже в разделе **Лекарственное лечение больных IV стадией**.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и\или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения). Принципы и варианты лечения см.ниже в разделе **Лекарственное лечение больных IV стадией**.

СТАДИЯ IIIВ (T4N0-1M0)

Комбинированное лечение

Лучевой компонент

Предоперационная лучевая терапия (опухоль верхушки легкого - Панкоста) возможна в рамках клинических исследований.

Первичная опухоль

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 70Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Послеоперационная лучевая терапия возможна в рамках клинических исследований

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2D-2,5 D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Неoadьювантная или предоперационная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов в качестве этапа комбинированного лечения. Применяемые режимы химиотерапии: см. **Лекарственное лечение больных IV стадией**.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и\или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения). Принципы и варианты лечения см. ниже в разделе **Лекарственное лечение больных IV стадией**.

Хирургический компонент (радикальная операция)

Комбинированная пневмонэктомия (с резекцией грудной стенки, позвонков, магистральных сосудов, предсердия, бифуркации трахеи)

Комбинированная лоб- или билобэктомия

Эндоскопическое лечение с паллиативной или гемостатической целью

Эндоскопическая электрокоагуляция

Эндоскопическая лазерная термоабляция

Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция опухоли

Фотодинамическая терапия

Эндоскопическое стентирование трахеи, главных бронхов, бифуркации

Рекомендации

- Больные с опухолями, распространяющимися на ткани верхней апертуры и/или позвонки подлежат тщательному отбору на хирургическое лечение в комбинации с лучевой и химиотерапией. «В»

Химиолучевая терапия (при нерадикальной операции), сочетающая одновременно **конформную 3D** лучевую терапию с химиотерапией (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, этопозид + цисплатин, винорельбин + цисплатин) возможна пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1), улучшает выживаемость больных в сравнении с только лучевой терапией. Конвенциональная лучевая терапия в составе одновременной химиолучевой терапии сопряжена с высокой частотой ранних (эзофагиты, пульмониты) и поздних осложнений лечения (стриктуры пищевода, лучевой пульмонит и легочный фиброз). Индукционная (до химиолучевого), или консолидирующая (после химиолучевого лечения) химиотерапия не улучшает результатов одновременной химиолучевой терапии. При ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов. Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако, более токсична. Планируемая суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозида и цис/карбоплатина в еженедельном режиме. Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией. Возможные варианты химиотерапии см. таблица 4.

Химиотерапия - применяется как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после лучевой терапии). Принципы и варианты лечения см. ниже в разделе **Лекарственное лечение больных IV стадией**.

Лучевая терапия в самостоятельном плане (у функционально неоперабельных больных или отказе от операции и невозможности проведения одновременного химиолучевого лечения)

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60-70Гр (КТ или МРТ, 3D)

Брахитерапия (по индивидуальному плану)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D*)

СТАДИЯ IIIВ (T4N2M0, T любое N3M0)

Химиолучевая терапия имеет достоверные преимущества (увеличение продолжительности жизни) в сравнении с только лучевым лечением. Принципы современного химиолучевого лечения см. выше.

Лучевая терапия в самостоятельном плане (у функционально неоперабельных больных или отказе от операции и невозможности проведения одновременного химиолучевого лечения) (не проводится при наличии плеврального или перикардального выпота)

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60- 70Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D)

Эндоскопическое лечение с паллиативной или гемостатической целью

Эндоскопическая электрокоагуляция

Эндоскопическая лазерная термоабляция

Эндоскопическая аргонплазменная коагуляция опухоли

Фотодинамическая терапия

Эндоскопическое стентирование трахеи, главных бронхов, бифуркации

СТАДИЯ IV (ТлюбоеNлюбоеM1)

Лекарственное лечение больных IV стадией

Гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами при выборе варианта лечения.

Химиотерапия первой линии

- ✓ Лечение больных IV стадией немелкоклеточного рака легкого следует расценивать только как паллиативное. Двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, таксанами, и пеметрекседом увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и эффективно контролируют симптомы болезни. [IA].
- ✓ Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином [IIВ].
- ✓ Неплатиновые комбинации могут быть использованы в том случае, если назначение производных платины противопоказано.
- ✓ Бевацизумаб (только неплоскоклеточный рак), назначенный больным в удовлетворительном состоянии в сочетании с химиотерапией применяется до прогрессирования процесса.
- ✓ У пациентов с наличием мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в 19 и/или 21 экзонах в качестве терапии первой линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб). При отсутствии активирующей мутаций/транслокаций молекулярно-направленная терапия (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) не показана.
- ✓ У пациентов с транслокацией гена ALK (метод диагностики – FISH, ИГХ, RT-PCR) в качестве 1 линии лечения показан кризотиниб.

- ✓ Молекулярно-направленная терапия может быть назначена ослабленным больным (ECOG 3-4).
- ✓ Для пожилых пациентов или больных с ECOG 2, рекомендовано использование монотерапии одним из препаратов (винорельбин, пеметрексед, гемцитабин).
- ✓ У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проводится 4-6 курсов химиотерапии с последующим динамическим наблюдением (обследование каждые 2 месяца).
- ✓ Оценка эффективности лечения проводится каждые 2-3 курса химиотерапии.
- ✓ В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначаются бисфосфонаты, при угрозе перелома либо с обезболивающей целью проводится паллиативная лучевая терапия

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может использоваться поддерживающая терапия до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности

Оптимальный объем химиотерапии

Лечение назначается с учетом предиктивных и прогностических факторов. У больных с неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе определяются мутации EGFR и транслокации ALK. При наличии мутации EGFR больным в первой линии назначают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – эрлотиниб или гефитиниб. При наличии транслокации ALK больным (предпочтительно в первой линии) назначают кризотиниб. Если мутации не обнаружены, проводится химиотерапия, предпочтителен режим пеметрексед + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин с или без бевацизумаба.

Молекулярно-направленная (таргетная) терапия должна продолжаться непрерывно до появления признаков прогрессирования процесса. Однако, при локальном прогрессировании в головном мозге оправдано и возможно продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной лучевой терапией (в т.ч. стереотаксической лучевой терапией или радиохирургией) или в сочетании с оперативным удалением солитарного очага.

Поддерживающая терапия

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может быть назначена поддерживающая терапия пеметрекседом или эрлотинибом. В качестве поддерживающей терапии может быть выбран бевацизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с пеметрекседом или гемцитабином в том случае, если данные препараты входили в схему лечения.

Таблица 5. Активные режимы химиотерапии НМРЛ

Этопозид 120 мг/м ² в 1-3 день в/в Цисплатин 80 мг/м ² в 1 день в/в Каждые 3 недели
Винорельбин 25 мг/м ² 1 и 8 день в/в Цисплатин 80 мг/м ² в 1 день в/в Каждые 3 недели
Винорельбин 25 мг/м ² 1,8,15 день в/в

Каждые 4 недели
Этопозид 100 мг/м ² в 1-3 день в/в Карбоплатин AUC-5 в 1 день в/в
Каждые 3 недели
Паклитаксел 175 - 200 мг/м ² в 1 день Карбоплатин AUC 5-6 1 день
Каждые 3 недели
Гемцитабин 100-1250 мг/м ² 1 и 8 дни Цисплатин 80 мг/м ² 1 день
Каждые 3 недели
Пеметрексед 500 мг/м ² 1 день Цисплатин 75 мг/м ²
Каждые 3 недели
Паклитаксел 175 мг/м ² 1 день Цисплатин 80 мг/м ² 1 день
Каждые 3 недели
Доцетаксел 75 мг/м ² 1 день
Каждые 3 недели
Пеметрексед 500 мг/м ² 1 день
Каждые 3 недели
Гемцитабин 1000 мг/м ² 1 и 8 дни Карбоплатин AUC5 1 день
Каждые 3 недели

Химиотерапия второй линии

- ✓ Химиотерапия второй линии уменьшает симптоматику, обусловленную основным заболеванием, и увеличивает продолжительность жизни отдельных больных.
- ✓ Вторая линия химиотерапии должна назначаться только при прогрессировании опухолевого процесса

Препараты, рекомендованные к применению:

- доцетаксел,
- пеметрексед (при неплоскоклеточном НМРЛ),
- гемцитабин,
- эрлотиниб (при мутации EGFR, если ранее не применялся),
- гефитиниб (при мутации EGFR, если ранее не применялся)
- афатиниб (при мутации EGFR, если ранее не применялся)

- кризотиниб (при транслокации ALK, если ранее не применялся)
- ✓ Возможно использование одной из платиновых комбинаций (при ECOG 0-1) в случае, если в первой линии лечения применялись ингибиторы тирозинкиназы EGFR или кризотиниб, и монотерапия гемцитабином или винорельбином (при ECOG 2).
- ✓ У пациентов, получающих в первой линии ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб), в случае прогрессирования опухолевого процесса, сопровождающегося клиническими симптомами, возможно использование одной из платиновых комбинаций на фоне продолжения приема ингибиторов тирозинкиназ EGFR. При бессимптомном прогрессировании допустимо продолжение монотерапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR.

Паллиативная лучевая терапия

Используется на любых этапах заболевания для локального контроля солитарных метастазов, для симптоматического лечения (болевого синдром, кровохаркание, обструкция).

Метастазы в головной мозг.

Частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном, аденокарциномы (до 30%). При выявлении одиночных солитарных метастазов малого размера (менее 30 мм) возможно локальное лечение: оперативное удаление и/или лучевая терапия (на весь головной мозг РОД=2,5-3Гр, СОД=30) и/или стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургическое лечение. Симптомные метастазы в головной мозг могут быть показанием к нейрохирургическому лечению на первом этапе с последующей химиолучевой терапией. Высокие дозы глюкокортикоидов (дексаметазон до 24 мг/сутки) – обязательный компонент симптоматического лечения, направленного на уменьшение проявлений отека вещества мозга; при неэффективности глюкокортикоидов в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы неэффективно – что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

При несимптомном метастатическом поражении вещества мозга лечение может быть начато с применения системной химиотерапии. Развитие метастазов в головном мозге на фоне эффективной таргетной терапии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) может свидетельствовать об особенностях фармакокинетики препаратов – плохой проницаемости через гематоэнцефалический барьер; целесообразно проведение лучевой терапии на головной мозг и продолжение таргетного лечения.

При метастатическом поражении костей, осложненным болевым синдромом и/или патологическим переломом рекомендовано длительное применение бисфосфонатов.

4. Лечение больных мелкоклеточным раком легкого

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен при биопсии из первичной опухоли или метастатического очага, возможна и цитологическая верификация диагноза.

Распространенность процесса

Стандартом обследования являются сбор анамнеза и физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, надключичных, подмышечных л/узлов и забрюшинного пространства, КТ органов грудной клетки и головного мозга (желательно с в/в контрастированием), сцинтиграфия скелета.

По показаниям: цитологическое исследование костного мозга, МРТ головного мозга, ПЭТ.

Стадирование должно проводиться на основании TNM классификации (7-ое издание, 2009). Однако до настоящего времени широко используется стадирование МРЛ на две группы: «локализованный процесс» (не выходящий за пределы одной половины грудной клетки); «распространенный процесс» (с отдаленными метастазами).

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
	T4	N0-1	M0
IIIB	T1-2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2-3	M0
IV	Любое	Любое	M1a M1b

Лечение локализованного МРЛ.

Комбинация химиотерапии и лучевой терапии является сегодня стандартом лечения локализованного МРЛ.

Существуют два варианта химиолучевого лечения: одновременный и последовательный. Предпочтителен первый вариант – это одновременное применение ХТ и ЛТ, когда лечение начинается с химиотерапии, а лучевая терапия применяется с первой недели лечения («ранняя» ЛТ) или после третьей недели («поздняя» ЛТ). Второй вариант – это последовательное применение ХТ и ЛТ, когда проводятся 2-3 курса ХТ, а после их окончания начинается ЛТ. Считается, что более эффективным методом является одновременная ХЛТ и «ранняя» ЛТ.

Хирургическое лечение больным МРЛ показано лишь при I стадии и в отдельных случаях при II стадии болезни, в обоих случаях с обязательным проведением 4 курсов адъювантной ХТ.

Профилактическое облучение головного мозга должно проводиться всем больным, достигшим полной или частичной ремиссии и после оперативного лечения.

При наличии массивных опухолей оправдано проведение 1-2 курсов индукционной ХТ с последующим присоединением лучевой терапии.

У тяжелых больных (ECOG 2-3) лечение следует начать с ХТ (возможно применение монотерапии), в дальнейшем может быть проведена ЛТ.

Лечение диссеминированного МРЛ (IV ст., опухоль, выходящая за пределы гемиторакса) – химиотерапия.

В зависимости от наличия симптомов локального поражения (симптомные МТС в головной мозг, синдром сдавления ВПВ, ателектаз лёгкого, поражение костей с болевым синдромом, признаки компрессии спинного мозга) – возможно присоединение паллиативной лучевой терапии.

Принципы химиотерапии:

МРЛ высоко чувствителен к цитостатикам и лучевой терапии.

МРЛ чувствителен к этопозиду, цисплатину, карбоплатину, паклитакселу, доцетакселу, топотекану, иринотекану, гемцитабину, циклофосфану, доксорубину, винкристину.

Стандартом ХТ является сочетание этопозид с цисплатином или карбоплатином (схемы EP/EC). Карбоплатин используется у ослабленных больных и при нарушении функции почек.

Обычно проводится 4-6 циклов химиотерапии 1 линии.

Каждые 2-3 курса проводится контрольное обследование для оценки эффекта.

В случаях необходимости оказания «срочной» помощи больному с выраженными симптомами сдавления ВПВ, возможно применение схемы SAV в 1-й линии.

Таблица 6. Рекомендуемые режимы химиотерапии при МРЛ.

Режим	Схема
	1-я линия
EP	Этопозид 120 мг/м ² в 1-3 дни

	Цисплатин 75 мг/м ² в 1 день. Интервал 21 день.
ЕС	Этопозид 100 мг/м ² в 1-3 дни Карбоплатин АUC=5 в 1 день Интервал 21 день.
2-я линия	
CAV	Циклофосфан 1000 мг/м ² в 1 день Доксорубицин 50 мг/м ² в 1 день Винкристин 1 мг/м ² в 1 день Интервал 21 день.
IP	Иринотекан 65 мг/м ² в 1,8 дни Цисплатин 75 мг/м ² в 1 день. Интервал 21 день.
Схемы резерва (для 2-3 линий)	
Этопозид	50 мг/м ² с 1-21 дни внутрь Интервал 28 дней.
Топотекан	1,5 мг/м ² в 1-5 дни. Интервал 21 день
Паклитаксел	80 мг/м ² еженедельно №3. Перерыв 2 нед.

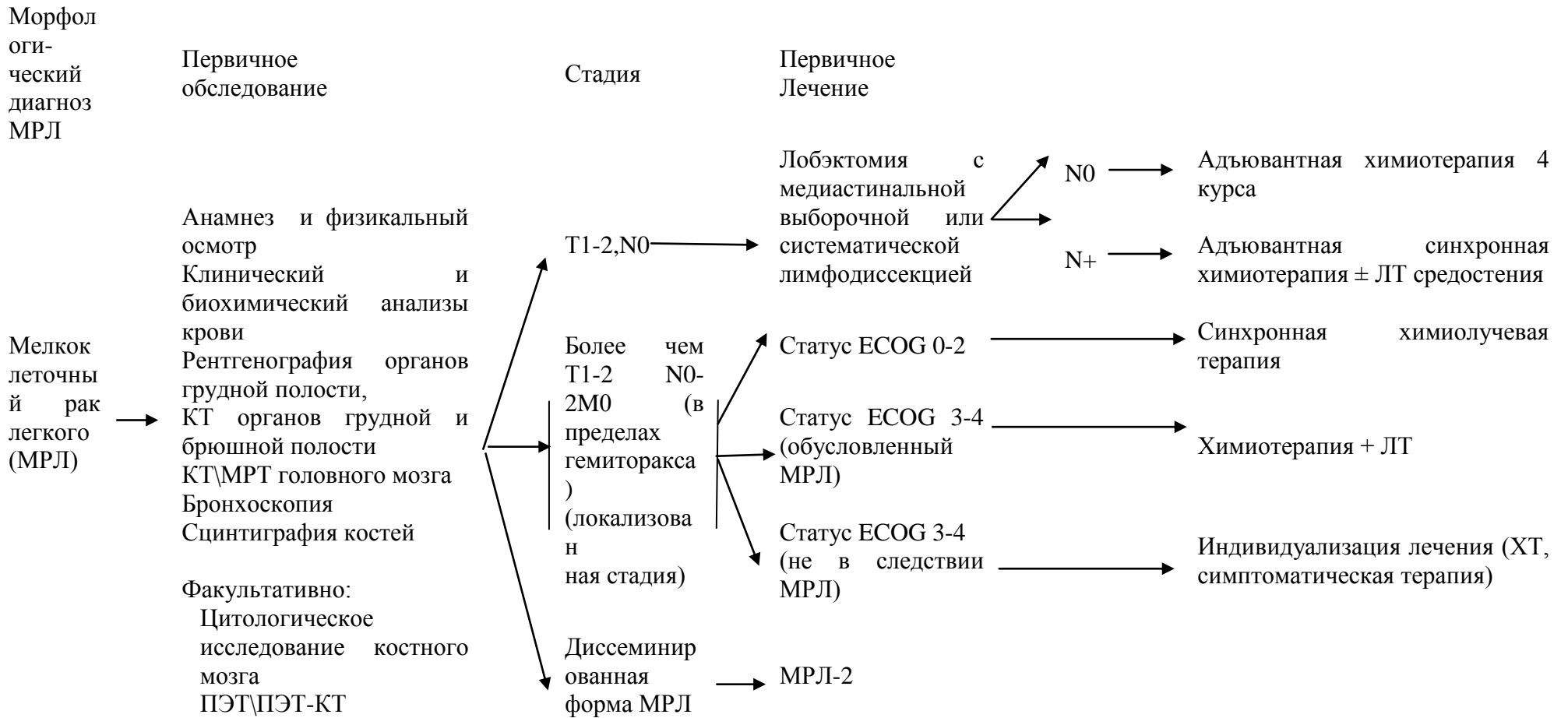
При прогрессировании процесса используются схемы 2й линии (см. табл.). Обычно проводится не более 4х курсов.

В случаях необходимости оказания «срочной» помощи больному с выраженными симптомами сдавления ВПВ, возможно применение схемы CAV в 1й линии.

При метастатическом поражении костей рекомендовано применение бисфосфонатов.

При дальнейшем прогрессировании или плохой переносимости используются схемы резерва, а также паллиативная ЛТ.

При наличии метастазов в головном мозге возможно проведение 2-3 курсов ХТ по схеме EP или IP или проведение ЛТ на весь головной мозг в суммарной дозе 30-40 Гр.

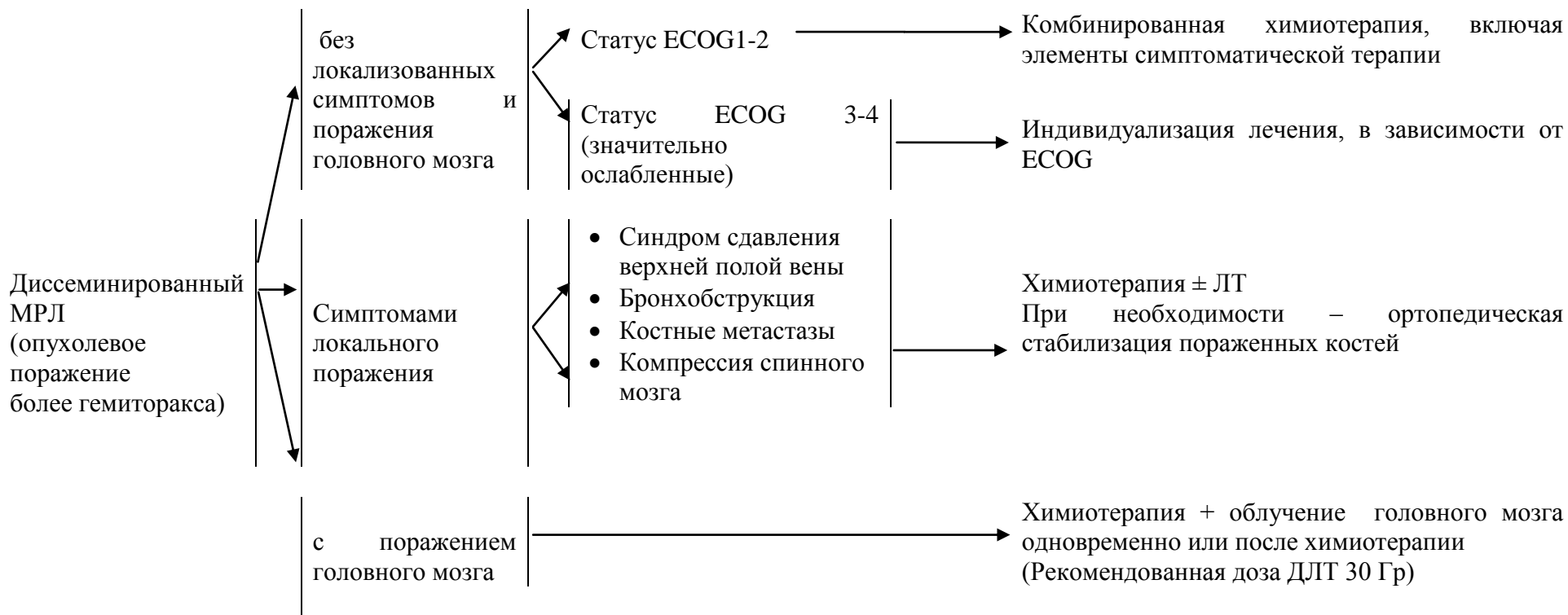


МРЛ-1

СТАДИЯ IV

ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ТлюбаяNлюбаяM+



МРЛ-2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ТЕРАПИИ

Рентгенография органов грудной полости, КТ органов полости, включая надпочечники
Контрольная бронхоскопия
МРТ/КТ головного мозга
Клинико-биохимические исследования крови

Полный эффект или выраженный частичный эффект

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Профилактическое облучение головного мозга

НАБЛЮДЕНИЕ

- Наблюдение онколога каждые 2-3 мес. в течение 1-го года; 3-4 мес. в период от 2 до 3 лет; каждые 4-6 мес. в период от 4 - 5 лет, затем ежегодно

При прогрессировании –

МРЛ-4

Прогрессирование заболевания

МРЛ-4

Наблюдение

В случае достижения полного или частичного эффекта с наличием остаточной опухоли менее 10% от исходной – больного направляют на профилактическое облучение мозга с дальнейшим наблюдением онколога каждые 2-3 мес в течение 1 года, 3-4 мес в течение второго- третьего года, и 5-6 мес в период 4-5 годов, далее – ежегодно.

МРЛ-3

**ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**ПОСЛЕДУЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ**

«**Чувствительные
формы**» после 3 мес. от
начала ХТ



Повторение 2-3
курсов ХТ I линии

«**Резистентные формы**»
до 3 мес.



II линия ХТ 2-3
курса



Продолжение до
максимального эффекта
или до развития
непереносимой токсичности



Паллиативная локальная ЛТ
в зависимости от симптомов

«**Рефрактерная форма**»
- прогрессирование
болезни во время
лечения



Симптоматическая
паллиативная
терапия



Изучение новых
препаратов

Хирургический компонент

Лобэктомия
Билобэктомия
Пневмонэктомия

Лучевой компонент

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 3Гр, СОД 60Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 3Гр, СОД 45Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 3Гр, СОД 50Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 3Гр, СОД 30Гр (КТ или МРТ, 3D)

Профилактическое облучение головного мозга

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 30Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 30Гр (КТ или МРТ, 3D*)