

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Кокушкин К.А., Костин А.А., Давыдовская М.В., Кобзева Н.В.,
Ермолаева Т.Н., Клабукова Д.Л., Ермолаева А.Д., Крысанова В.С.,
Полякова К.И., Полякова В.И.*

КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ лекарственной терапии злокачественных новообразований легкого (код по МКБ-10 – С34)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Красногорск, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

УДК 614.2:616-006
ББК 55.6
К49

Организация – разработчик: государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области»

Методические рекомендации разработаны на основании «Клинико-технологического алгоритма лекарственной терапии злокачественных новообразований легкого (код по МКБ-10 – С34)», утвержденного Министерством здравоохранения Московской области

Составители:

Кокушкин К.А., Костин А.А., Давыдовская М.В., Кобзева Н.В., Ермолаева Т.Н., Клабукова Д.Л., Ермолаева А.Д., Крысанова В.С., Полякова К.И., Полякова В.И.

Эксперты:

Бяхов М.Ю. - заведующий Центром амбулаторной онкологической помощи ЦГКБ г. Реутов
Шикина В.Е. - заместитель директора по онкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

К49 Клинико-технологический алгоритм лекарственной терапии злокачественных новообразований легкого (код по МКБ-10 – С34). Методические рекомендации. — М. Издательство Перо, 2021. — 140 с.

ISBN 978-5-00189-806-1

Предназначение:

Данный клинико-технологический алгоритм предназначен для организаторов здравоохранения, руководителей медицинских организаций, врачей-онкологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, клинических фармакологов.

Авторы несут персональную ответственность за предоставленные данные в клинико-технологическом алгоритме.

УДК 614.2.:616-006
ББК 55.6

ISBN 978-5-00189-806-1

© Государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», 2021

© Коллектив авторов, 2021

| | |
|---|-----|
| СПИСОК ТАБЛИЦ И СХЕМ..... | 4 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 7 |
| ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ | 8 |
| Определения | 8 |
| Эпидемиология..... | 8 |
| Этиология | 10 |
| Прогноз | 10 |
| Классификации..... | 11 |
| Стадирование..... | 17 |
| Молекулярно-генетические и иммунные маркеры | 18 |
| Скрининг | 22 |
| Диагностика..... | 24 |
| Общие принципы и тактика лечения | 29 |
| ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО | 32 |
| Методы лекарственного лечения | 32 |
| Хирургическое лечение | 42 |
| Лучевая терапия | 42 |
| ЛЕЧЕНИЕ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО | 44 |
| Методы лекарственного лечения | 45 |
| Хирургическое лечение | 47 |
| Лучевая терапия | 47 |
| ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ | 48 |
| СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ..... | 49 |
| Профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных... | 49 |
| Лечение анемии при злокачественных новообразованиях | 56 |
| Коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии..... | 58 |
| Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений у онкологических больных..... | 65 |
| Коррекция гепатотоксичности противоопухолевой терапии..... | 70 |
| Профилактика и лечение патологии костной ткани с использованием остеомодифицирующих агентов..... | 74 |
| Коррекция нефротоксичности противоопухолевых препаратов | 76 |
| Лечение дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию | 90 |
| Коррекция фебрильной нейтропении у онкологических пациентов ... | 98 |
| РЕАБИЛИТАЦИЯ..... | 104 |
| НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ..... | 106 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 109 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ..... | 112 |

СПИСОК ТАБЛИЦ И СХЕМ

| | |
|---|----|
| Таблица 1 – Эпидемиология РЛ в мире, России и Московской области..... | 9 |
| Таблица 2 – Выживаемость пациентов с диагнозом рак легкого в зависимости от стадии заболевания..... | 11 |
| Таблица 3 – Международная гистологическая классификация РЛ..... | 13 |
| Таблица 4 – TNM классификация рака легкого..... | 15 |
| Таблица 5 – Стадии рака легкого..... | 17 |
| Таблица 6 – Частота основных молекулярно-генетических изменений при НМРЛ..... | 18 |
| Таблица 7 – Определение пациентов, которым рекомендован скрининг рака легкого с использованием НДКТ..... | 23 |
| Таблица 8 – Перечень диагностических мероприятий для выявления НМРЛ..... | 25 |
| Таблица 9 – Перечень диагностических мероприятий для выявления МРЛ..... | 27 |
| Таблица 10 – Методы терапии рака легкого в зависимости от стадии заболевания..... | 31 |
| Таблица 11 – Режимы неoadъювантной химиотерапии НМРЛ..... | 33 |
| Таблица 12 – Режимы адъювантной химиотерапии НМРЛ..... | 33 |
| Таблица 13 – Режимы, часто применяемые в лечении НМРЛ в комбинации с лучевой терапией..... | 34 |
| Таблица 14 – Режимы лекарственной терапии 1-й линии НМРЛ IV стадии..... | 35 |
| Таблица 15 – Режимы лекарственной терапии 2-й линии НМРЛ IV стадии..... | 38 |
| Таблица 16 – Используемые дозы при радиохирургии..... | 43 |
| Таблица 17 – Используемые дозы при конвенциональном и паллиативном облучении..... | 44 |
| Таблица 18 – Рекомендуемые режимы химиотерапии при МРЛ..... | 45 |
| Таблица 19 – Критерии оценки ответа на лечение..... | 46 |
| Таблица 20 – Медицинские мероприятия на этапе диспансерного наблюдения перед явкой к онкологу..... | 49 |
| Таблица 21 – Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности..... | 49 |
| Таблица 22 – Профилактика тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии..... | 50 |
| Таблица 23 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии..... | 52 |
| Таблица 24 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии..... | 53 |

| | |
|---|----|
| Таблица 25 – Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии..... | 53 |
| Таблица 26 – Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты..... | 54 |
| Таблица 27 – Рекомендуемые дозы эритропоез-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию..... | 56 |
| Таблица 28 – Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа..... | 57 |
| Таблица 29 – Препараты витаминов, дополнительно рекомендованные для лечения анемии у онкологических пациентов..... | 58 |
| Таблица 30 – Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии..... | 59 |
| Таблица 31 – Рекомендуемые меры профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии..... | 61 |
| Таблица 32 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза..... | 65 |
| Таблица 33 – Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных..... | 67 |
| Таблица 34 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой терапии..... | 68 |
| Таблица 35 – Показания и противопоказания для имплантации кавафилтра онкологическим больным..... | 69 |
| Таблица 36 – Антикоагулянты, рекомендуемые в послеоперационном периоде..... | 70 |
| Таблица 37 – Частота развития ЛПП при использовании основных противоопухолевых препаратов..... | 71 |
| Таблица 38 – Основные режимы применения ОМА у онкологических пациентов..... | 75 |
| Таблица 39 – Препараты, обладающие нефротоксическим действием..... | 76 |
| Таблица 40 – Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами..... | 77 |
| Таблица 41 – Нефротоксичность некоторых лекарственных препаратов и методы ее профилактики и лечения..... | 79 |
| Таблица 42 – Виды дерматологических реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии..... | 90 |
| Таблица 43 – Рекомендуемые меры медикаментозной профилактики дерматологических осложнений..... | 93 |
| Таблица 44 – Рекомендуемые варианты медикаментозного лечения дерматологических осложнений..... | 94 |

| | |
|---|-----|
| Таблица 45 – Режимы химиотерапии с высоким (>20 %) риском развития фебрильной нейтропении..... | 98 |
| Таблица 46 – Антибиотикотерапия инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении..... | 99 |
| Таблица 47 – Рекомендуемые гранулоцитарные колониестимулирующие факторы..... | 102 |
| Таблица 48 – Стандарты оказания медицинской помощи пациентам с раком бронхов и легкого..... | 106 |
| Таблица 49 – Связанные документы при оказании медицинской помощи пациентам с раком бронхов и легкого..... | 108 |
| Приложение 1 – Рекомендуемые алгоритмы лечения немелкоклеточного рака легкого без метастазирования..... | 112 |
| Приложение 1.1 – НМРЛ без метастазирования (T1-2a N0 M0)..... | 112 |
| Приложение 1.2 – НМРЛ без метастазирования (T2b N0 M0, N3 N0 M0, T1-2 N1 M0)..... | 113 |
| Приложение 1.3 – НМРЛ без метастазирования (T1-2 N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0-1 M0)..... | 114 |
| Приложение 1.4 – НМРЛ без метастазирования (T1-2 N3 M0, T3-4 N2-3 M0,)..... | 115 |
| Приложение 2 – Рекомендуемые алгоритмы лечения немелкоклеточного рака легкого с метастазами..... | 116 |
| Приложение 2.1 – Плоскоклеточный НМРЛ с метастазами при отсутствии мутаций..... | 116 |
| Приложение 2.2 – Неплоскоклеточный НМРЛ с метастазами при отсутствии мутаций..... | 117 |
| Приложение 2.3 – НМРЛ с метастазами при наличии ALK/ROS-1 мутации..... | 118 |
| Приложение 2.4 – НМРЛ с метастазами при наличии EGFR мутации .. | 120 |
| Приложение 2.5 – НМРЛ с метастазами при наличии BRAF мутации .. | 122 |
| Приложение 3 – Рекомендуемые алгоритмы лечения МРЛ..... | 123 |
| Приложение 3.1 – (локализованная стадия)..... | 123 |
| Приложение 3.2 – (распространенная стадия)..... | 124 |
| Приложение 4 – Варианты таргетной терапии НМРЛ..... | 125 |
| Приложение 5 – Лекарственные препараты, используемые для химиотерапии злокачественного новообразования бронхов и легкого..... | 130 |
| Приложение 6 – Лекарственные препараты, используемые для таргетной терапии злокачественного новообразования бронхов и легкого..... | 134 |
| Приложение 7 – Лекарственные препараты, используемые для сопроводительной терапии злокачественного новообразования бронхов и легкого..... | 138 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---|--|
| АЛТ – аланин-аминотрансфераза | EGFR (англ. epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста |
| АСТ – аспаргат-аминотрансфераза | FISH (англ. fluorescence in situ hybridization) – флуоресцентная гибридизация in situ |
| ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения | HER2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2) – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека |
| ВИЧ – вирус иммунодефицита человека | IGRT (англ. image guided radiation therapy) – вид лучевой терапии с визуальным контролем |
| ЗНО – злокачественные новообразования | IMRT (англ. intensity-modulated radiation therapy) – вид лучевой терапии с модулированной интенсивностью дозы |
| Гр – грей | IORT (англ. intraoperative radiation therapy) – контактная лучевая терапия, источник излучения контактирует с мишенью облучения, производится интраоперационно |
| Г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы | LungRADS (англ. Lung Imaging Reporting and Data System) – система описания и обработки данных лучевых исследований легкого |
| ИГХ – иммуногистохимический | NGS (англ. Next generation sequencing) – метод высокопроизводительного секвенирования |
| КТ – компьютерная томография | PD-1/PD-L1 (англ. programmed cell death 1 / programmed cell death 1 ligand) – мембранный белок программируемой смерти клеток / его лиганд |
| ЛП – лекарственный препарат | SBRT (англ. stereotactic body radiotherapy) – стереотаксическая радиохirurgия внеозговых опухолей |
| ЛТ – лучевая терапия | SRS (англ. stereotactic radiosurgery) – стереотаксическая радиохirurgия (головного мозга) |
| ЛУ – лимфатический узел | VMAT (RapidArc) (англ. volumetric-modulated arc therapy) – объемная модулированная лучевая терапия |
| МРЛ – мелкоклеточный рак легкого | |
| МРТ – магнитно-резонансная томография | |
| НДКТ – низкодозовая компьютерная томография | |
| НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого | |
| ОВ – общая выживаемость | |
| ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция | |
| ПЦР – полимеразная цепная реакция | |
| ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография | |
| РЛ – рак легкого | |
| УЗИ – ультразвуковое исследование | |
| ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка | |
| ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких | |
| ХТ – химиотерапия | |
| ЭКГ – электрокардиография | |
| ХТ – химиотерапия | |
| ЩФ – щелочная фосфатаза | |
| ALK (англ. anaplastic lymphoma kinase) – киназа анапластической лимфомы | |

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Определения

Рак легкого (РЛ) – общее понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные новообразования (ЗНО), которые развиваются из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желез бронхиол и легочных альвеол. РЛ характеризуется многообразием клинических форм, склонностью к раннему рецидиву, лимфогенному и гематогенному метастазированию.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) морфологически характеризуется образованием мелких опухолевых эпителиальных клеток. Он относится к наиболее агрессивным опухолям и характеризуется коротким анамнезом, быстрым течением (удвоение массы опухолевой ткани происходит в среднем в течение 1 мес), имеет тенденцию к раннему метастазированию. Чаще всего встречается у курящих и очень редко у некурящих людей.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – это злокачественная эпителиальная опухоль легких, в которой отсутствуют мелкоклеточные компоненты. В эту группу входят самые разнообразные в морфологическом отношении формы рака, в том числе в большей или меньшей степени дифференцированные. Является одним из самых распространенных видов злокачественных опухолей.

Немелкоклеточная и мелкоклеточная формы рака легкого встречаются в 80–85% и 10–15% случаев, соответственно.

Эпидемиология

Опухоли трахеи, бронхов и легкого (коды по МКБ-10 – С33, С34) являются наиболее распространенными среди злокачественных опухолей в мировой популяции. В 2018 г данное ЗНО занимало 11,6% в структуре общей онкологической заболеваемости (более 2 млн новых случаев в год (табл. 1), из которых 65% зарегистрировано у мужчин).

В России рак легкого занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (16,9% в 2018 г; у женщин – 4,0%). Всего в 2018 г данный диагноз впервые установлен у более чем 61 тыс. человек (табл. 1), стандартизированные показатели заболеваемости составили 47,54 и 8,26 на 100 тыс. мужского и женского населения, соответственно. Средний возраст больных с установленным диагнозом – 65,8 лет.

При этом в 2018 г рак легкого занимал 1-е место в структуре онкологической смертности пациентов обоего пола как в России (17,5%), так и в мире (18,4%). В РФ это доминирующая причина онкологической смертности у мужчин во всех возрастных группах старше 40 лет – более 1/4 (25,9%) случаев смерти мужчин. Среди умерших от онкологических причин женщин рак легкого составлял 7,3%. Кумулятивный риск умереть от ЗНО трахеи, бронхов и легкого составляет 2,5% (для мужчин – 5,2%, для женщин – 0,7%). Средний возраст умерших – 66,7 лет.

В Московской области в 2018 г раком легкого заболело более 2,2 тысяч человек (табл. 1), стандартизированные показатели заболеваемости составили 33,00 и 7,18 на 100 тыс. мужского и женского населения, соответственно. Умерло более 2 тысяч человек, стандартизированные показатели смертности составили 30,42 и 5,35 на 100 тыс. мужского и женского населения, соответственно.

Некоторые эпидемиологические данные по злокачественным образованиям трахеи, бронхов и легкого в мире, России и Московской области за 2018 г приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Эпидемиология рака легкого в мире, России и Московской области

| Регион | Общее число новых случаев (% в структуре ЗНО) | Кумулятивный риск в возрасте 0-74 года, % | Стандартизированный по возрасту коэффициент, на 100 тыс. населения |
|-----------------------|---|---|--|
| Заболеваемость | | | |
| В мире | 2 093 876 (11,6%) | 2,75 | 22,50 |
| В РФ | 61 686 (9,9%) | 3,10 | 23,64 |
| В Московской области | 2 225 (8%) | – | 17,03 |
| Смертность | | | |
| В мире | 1 761 007 (18,4%) | 2,22 | 18,6 |
| В РФ | 51 491 (17,5%) | 2,50 | 19,08 |
| В Московской области | 2 037 (15,5 %) | – | 14,84 |

Этиология

В подавляющем большинстве случаев (85–90%) развитие рака легкого связано с курением, как активным, так и пассивным. К факторам риска можно отнести облучение, химические производства, профессиональные вредности, загрязненный воздух. Кроме того, факторами риска также являются хронические воспалительные процессы в дыхательной системе, семейный анамнез, эндокринные нарушения в организме, особенно у женщин. Также важным фактором риска является возраст.

Основные факторы риска развития новообразований легкого:

- Курение по 1 пачке сигарет в день, в течение 30 лет и более;
- Работа на химическом производстве асбеста / мышьяка / радона, более 5 лет;
- Другие профессиональные вредности (газификации и коксование угля, алюминиевая промышленность, добыча гематита, литейная промышленность, производство изопропилового спирта, производство фуксина, резиновая промышленность);
- Наследственная предрасположенность, в семейном анамнезе рак легкого / гортани;
- Облучение (проводимая ранее лучевая терапия по поводу других опухолей внутригрудной локализации и молочной железы);
- Отказ от курения менее 15 лет назад, при условии, что пациент курил по 1 пачке сигарет в день;
- Воздействие канцерогенов (например, полициклических ароматических углеводов, хрома, никеля, некоторых вирусов и др.);
- Другие заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рецидивирующее воспаление легких, легочный фиброз, рубцевание легочной ткани вследствие туберкулеза);
- Курение пассивное, более 15 лет;
- Возраст, от 65 лет.

Прогноз

Продолжительность жизни пациентов зависит от разных факторов: возраста, пола, сопутствующей патологии, стадии процесса, размеров опухоли, наличия метастазов, используемых терапевтических подходов и других. Кроме того, прогноз при раке легких различается и в зависимости от типа онкологического заболевания (табл 2).

• **Немелкоклеточный рак легких:** прогнозы выживаемости зависят от стадии заболевания, но в целом благоприятны. Согласно патологической стадии TNM при полной хирургической резекции стадии

IA (ранняя стадия заболевания) – 70% пятилетняя выживаемость. Если болезнь обнаружена на III-IV стадии, то даже при грамотном лечении средняя продолжительность жизни человека составляет 2-3 года. 5-летняя выживаемость составляет около 15%.

• **Мелкоклеточный рак легкого:** характеризуется быстрым временем удвоения, ранним развитием распространенных метастазов и значительно худшими результатами выживаемости, чем НМРЛ (табл. 2). Более 60% пациентов с МРЛ имеют явное метастатическое заболевание, и почти все оставшиеся 35–40% имеют местнораспространенное заболевание, не поддающееся хирургической резекции. При распространенном и метастатическом процессе 5-летняя выживаемость составляет лишь 1-3%.

Таблица 2 – Показатели пяти- и десятилетней выживаемости при меланоме различных стадий

| Стадия (клиническая TNM) | НМРЛ | | МРЛ | |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Медиана выживаемости, месяцев | 5-летняя общая выживаемость, % | Медиана выживаемости, месяцев | 5-летняя общая выживаемость, % |
| IA | 60 | 50 | 30 | 38 |
| IB | 43 | 43 | 18 | 21 |
| IIA | 34 | 36 | 33 | 38 |
| IIB | 18 | 25 | 18 | 18 |
| IIIA | 14 | 19 | 14 | 13 |
| IIIB | 10 | 7 | 12 | 9 |
| IV | 6 | 2 | 7 | 1 |

Классификации

Классифицировать опухоль необходимо сразу по нескольким параметрам:

1. установить клинико-анатомический характер новообразования;
2. определить точный патоморфологический вариант;
3. максимально точно оценить степень распространения.

Анатомическая классификация

• Злокачественное новообразование главных бронхов, кила трахеи, корня легкого (C34.0)

- Злокачественное новообразование верхней доли, бронхов или легкого (С34.1)
- Злокачественное новообразование средней доли, бронхов или легкого (С34.2)
- Злокачественное новообразование нижней доли, бронхов или легкого (С34.3)
- Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций (С34.8)
- Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации (С34.9)

Клинико-анатомическая классификация

Клинико-анатомическая классификация имеет большое практическое значение с точки зрения распознавания рака легкого. Она предусматривает деление рака легкого в зависимости от калибра поражаемых бронхов на центральный и периферический.

- Центральный рак легкого возникает в бронхах 1–4-го порядка (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном). По направлению роста выделяют экзофитный (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу легочной паренхимы; разветвленный рак с муфтообразно перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов, а также смешанный характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.

- Периферический рак легкого исходит из эпителия более мелких бронхов (5, 6-го порядка и более мелких). Различают узловую округлую опухоль, пневмониеподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста.

Гистологическая классификация

Рак легкого разделяют на две большие группы согласно гистологическим особенностям:

- немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Гистологические подтипы НМРЛ традиционно включают аденокарциному, плоскоклеточный рак, аденосквамозный и крупноклеточный рак, однако морфологические различия могут быть неясными, особенно в случае плохо дифференцированных опухолей. Во многих случаях опухоли НМРЛ имеют гетерогенную гистологию в пределах одного и того же новообразования;
- мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) морфологически характеризуется наличием мелких эпителиальных клеток с небольшим количеством

цитоплазмы, плохо очерченными клеточными границами, мелкозернистым ядерным хроматином и отсутствующими или незаметными ядрышками.

Международная гистологическая классификация рака легкого, утвержденная ВОЗ в 2015 г, приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Международная гистологическая классификация рака легкого

| Код | Гистологический тип опухоли |
|---|--|
| Аденокарциномы | |
| 8140/3 | <i>Аденокарцинома</i> |
| 8250/3 | со стелющимся типом роста (lepidic) G-I |
| 8551/3 | ацинарная G-II |
| 8260/3 | папиллярная G-III |
| 8265/3 | микропапиллярная |
| 8230/3 | солидная |
| 8253/3 | инвазивная муцинозная |
| 8254/3 | смешанная инвазивная муцинозная и немучинозная |
| 8480/3 | коллоидная |
| 8333/3 | фетальная |
| 8144/3 | кишечного типа |
| <i>Минимально-инвазивная аденокарцинома</i> | |
| 8250/2 | немучинозная |
| 8250/3 | мучинозная |
| <i>Преинвазивные опухоли</i> | |
| 8250/0 | Атипичная аденоматозная гиперплазия |
| 8410/2 | Немучинозная аденокарцинома <i>in situ</i> |
| 8253/2 | Мучинозная аденокарцинома <i>in situ</i> |
| Плоскоклеточный рак | |
| 8070/3 | <i>Плоскоклеточный рак</i> |
| 8071/3 | ороговевающий |
| 8072/3 | неороговевающий |
| 8083/3 | базалоидный |
| <i>Преинвазивные опухоли</i> | |
| 8070/2 | Плоскоклеточная карцинома <i>in situ</i> |

| Нейроэндокринные опухоли | |
|---|---|
| 8041/3 | Мелкоклеточный рак |
| 8045/3 | Комбинированный мелкоклеточный рак |
| 8013/3 | Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома |
| 8013/3 | Комбинированная крупноклеточная нейроэндокринная карцинома |
| <i>Карциноидные опухоли</i> | |
| 8240/3 | Типичный карциноид |
| 8249/3 | Атипичный карциноид |
| 8040/0 | <i>Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная гиперплазия</i> |
| Крупноклеточная карцинома | |
| 8012/3 | Крупноклеточная карцинома |
| Аденосквамозная карцинома | |
| | Аденосквамозная карцинома |
| Саркоматоидная карцинома | |
| 8022/3 | Плеоморфная карцинома |
| 8032/3 | Веретенчатая карцинома |
| 8031/3 | Гигантоклеточная карцинома |
| 8980/3 | Карциносаркома |
| 8972/3 | Легочная бластома |
| Другие неклассифицируемые опухоли | |
| 8082/3 | лимфоэпителиомоподобная карцинома |
| 8023/3 | NUT-карцинома |
| Опухоли по типу опухолей слюнных желез | |
| 8430/3 | Мукоэпидермоидная карцинома |
| 8200/3 | Аденокистозный рак |
| 8562/3 | Эпителиально-миоэпителиальная карцинома |
| 8940/0 | Плеоморфная аденома |

Классификация по степени распространения

В клинической работе используется подразделение рака легкого по системе TNM Объединенного американского комитета по раку (AJCC, 8-е изд., 2017 г), отражающей следующие характеристики: Т – пер-

вичная опухоль, N – метастазы в регионарные лимфатические узлы и M – метастазы отдаленные (табл. 4).

Таблица 4 – TNM классификация рака легкого

| Категория | Критерии |
|------------------------------|--|
| T – первичная опухоль | |
| Tx | – Первичная опухоль не может быть оценена или злокачественные клетки обнаружены в мокроте или бронхиальном смыве, но не выявляются методами визуализации или при бронхоскопии. |
| T0 | – Признаки первичной опухоли отсутствуют. |
| Tis | – Карцинома <i>in situ</i> . |
| T1 | – Опухоль ≤ 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (без поражения главного бронха). |
| T1mi | – Минимально инвазивная аденокарцинома. |
| T1a | – Опухоль ≤ 1 см в наибольшем измерении. |
| T1b | – Опухоль >1 , но ≤ 2 см в наибольшем измерении. |
| T1c | – Опухоль >2 , но ≤ 3 см в наибольшем измерении. |
| T2 | – Опухоль >3 , но ≤ 5 см или опухоль с любым из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • вовлечен главный бронх независимо от расстояния до киля трахеи, но без участия последнего; • инвазия в висцеральную плевро; • опухоль ассоциирована с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который простирается до корня легкого, вовлекая часть или все легкое. |
| T2a | – Опухоль >3 , но ≤ 4 см в наибольшем измерении. |
| T2b | – Опухоль >4 , но ≤ 5 см в наибольшем измерении. |
| T3 | – Опухоль >5 , но ≤ 7 см в наибольшем измерении или ассоциирована с отдельным опухолевым узлом (узлами), что и первичная опухоль, или непосредственно проникает в любую из следующих структур: <ul style="list-style-type: none"> • грудную стенку (включая париетальную плевро и опухоли верхней борозды); • диафрагмальный нерв; • перикард. |

| | |
|--|--|
| T4 | – Опухоль >7 см в наибольшем измерении или ассоциированная с отдельным опухолевым узлом (узлами) в другой ипсилатеральной доле, нежели первичная опухоль или вторгается в любую из следующих структур: <ul style="list-style-type: none"> • диафрагму; • средостение; • сердце; • крупные сосуды; • трахею; • возвратный гортанный нерв; • пищевод; • тело позвонка; • киль трахеи. |
| N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ) | |
| Nx | – Региональные ЛУ невозможно оценить. |
| N0 | – Метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют. |
| N1 | – Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных грудных ЛУ и внутрилегочных узлах, включая непосредственное распространение опухоли на ЛУ. |
| N2 | – Метастазы в ипсилатеральном медиастинальном и/или бифуркационном ЛУ (узлах). |
| N3 | – Метастазы в ЛУ средостения или корня легкого на противоположной стороне, прескаленных или надключичных ЛУ на стороне поражения или на противоположной стороне. |
| M – отдаленные метастазы¹ | |
| Mx | – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов. |
| M0 | – Нет отдаленных метастазов. |
| M1 | – Имеются отдаленные метастазы. |
| M1a | – Опухолевые узлы в контралатеральном легком, опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардальный выпот. |
| M1b | – Одиночный отдаленный опухолевый узел. |
| M1c | – Множественные внелегочные метастазы в одном или нескольких органах. |

Примечание 1. Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (M) применяют дополнительную градацию:

| | | |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <i>PUL – легкое</i> | <i>PLE – плевра</i> | <i>SKI – кожа</i> |
| <i>PER – брюшная полость</i> | <i>ADP – почки</i> | <i>LYM – лимфатические узлы</i> |
| <i>MAR – костный мозг</i> | <i>HEP – печень</i> | <i>SADP – надпочечники</i> |
| <i>OSS – кости</i> | <i>BRA – головной мозг</i> | <i>OTH – другие</i> |

Классификация опухоли по степени распространения производится на основании результатов клинко-инструментального исследования больного, а также дополнительных, более точных сведений, получаемых в ходе оперативного вмешательства, если оно производилось, и последующего патоморфологического исследования удаленного препарата. Так, префиксом «с» обозначается клиническая классификация, основанная на результатах исследования больного до начала какого-либо специального лечения; «р» – патологическая, основанная на патоморфологическом исследовании опухоли, удаленной хирургическим путем; «у» – рестадирирование после проведения части или всего лечения; «г» – классификация рецидива опухоли; «а» – аутопсийная классификация.

Требования к определению категории pT, pN, pM аналогичны таковым для категории cT, cN, cM. Символ pN может быть оценен при исследовании не менее 6 лимфатических узлов, 3 из которых средостенные, из них 1 – бифуркационный.

Стадирование

Группировка рака легкого по стадиям опухолевого процесса (от I до IV) также осуществляется согласно TNM-классификации (табл. 5).

Таблица 5 – Стадии рака легкого

| Стадия | T | N | M |
|--------|---------|----|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA1 | T1mi | N0 | M0 |
| | T1a | N0 | M0 |
| IA2 | T1b | N0 | M0 |
| IA3 | T1c | N0 | M0 |
| IB | T2a | N0 | M0 |
| IIA | T2b | N0 | M0 |
| IIB | T1a,b,c | N1 | M0 |
| | T2a,b | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |

| | | | |
|------|---------|-------|-----|
| IIIА | T1a,b,c | N2 | M0 |
| | T2a,b | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IIIВ | T1a,b,c | N3 | M0 |
| | T2a,b | N3 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIС | T3 | N3 | M0 |
| | T4 | N3 | M0 |
| IVА | Любая | Любая | M1a |
| | Любая | Любая | M1b |
| IVВ | Любая | Любая | M1c |

Молекулярно-генетические и иммунные маркеры

Рак легкого состоит из популяций клеток с неодинаковыми молекулярно-генетическими, эпигенетическими и фенотипическими особенностями. Для определения морфологической формы НМРЛ проводят иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования. Идентифицированы несколько потенциальных биомаркеров, которые могут иметь отношение к клиническому ведению пациентов с НМРЛ. Важнейшее значение имеет выявление мутаций в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF, HER2 (табл. 6).

Таблица 6 – Частота основных молекулярно-генетических изменений при НМРЛ

| Ген | Изменение | Частота, % | |
|------|-------------|--------------------|-------------------------------|
| | | при аденокарциноме | при плоскоклеточной карциноме |
| EGFR | Мутация | 10 | 3 |
| ALK | Перестройка | 4–7 | Нет |
| ROS | Перестройка | 1–2 | Нет |
| KRAS | Мутация | 25–35 | 5 |
| MET | Мутация | 8 | 3 |

| | | | |
|--------|--------------|-------|-----|
| MET | Амплификация | 4 | 1 |
| NTRK1 | Перестройка | 3 | Нет |
| FGFR | Амплификация | 3 | 20 |
| HER2 | Мутация | 1,6–4 | Нет |
| BRAF | Мутация | 1–3 | 0,3 |
| PIK3CA | Мутация | 2 | 7 |
| RET | Транслокация | 1–2 | Нет |
| DDR2 | Мутация | 0,5 | 3–4 |
| PTEN | Делеция | – | 16 |

Мутация гена EGFR

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является членом семейства тирозинкиназ. EGFR сверхэкспрессируется в 62% НМРЛ, и связан с плохим прогнозом. Мутации EGFR чаще обнаруживаются при аденокарциномах, у женщин, никогда не куривших. У пациентов с EGFR-мутантными опухолями высокая частота ответа (55–78%) на лечение ингибиторами тирозинкиназы, такими как gefitinib, erlotinib и afatinib, и значительно более высокая выживаемость без прогрессирования (ВБП), что делает ингибиторы тирозинкиназы стандартным лечением таких пациентов. Однако у большинства этих пациентов в короткие сроки развиваются резистентность и рецидив. Мутации EGFR выявляются в основном с использованием методов секвенирования генов и ПЦР в реальном времени, редко – с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) со специфическими антителами против мутантных белков.

Перестройки ALK

Киназа анапластической лимфомы (ALK) представляет собой рецептор тирозинкиназы, входящий в суперсемейство рецепторов инсулина. Примерно у 3,7–7% пациентов с НМРЛ имеются перестройки ALK. Как правило, встречается у молодых пациентов, которые никогда не курили или курили мало. Новообразование при этом имеет гистологию аденокарциномы. Наличие данной перестройки определяет отдельную субпопуляцию пациентов, которые очень чувствительны (57–74%) к ингибиторам ALK, таким как crizotinib. Пациенты, получающие crizotinib, демонстрируют значительно лучшую медианную выживаемость и скорость ответа по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию. Однако у части пациентов развивается приобре-

тенная устойчивость к кризотинибу. Несколько ингибиторов ALK второго поколения (пероральные алектиниб и церитиниб) также успешно прошли клинические испытания. Для тестирования или быстрого предварительного скрининга используют флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH), ИГХ или панели секвенирования нового поколения (NGS).

Мутации KRAS

Протоонкоген KRAS является представителем семейства мембранных белков RAS. Мутации KRAS встречаются у 25–35% пациентов с НМРЛ, в основном с аденокарциномами, у бывших или нынешних курильщиков, независимо от пола. Наличие мутации KRAS может быть связано с неблагоприятным исходом и может являться отрицательным предиктором реакции на химиотерапию. Кроме того, это связано с повышенной вероятностью наличия второй первичной опухоли и является предиктором устойчивости к таргетной терапии с использованием EGFR-ингибиторов тирозинкиназ, таких как гефитиниб или эрлотиниб, у пациентов с НМРЛ.

Перестройки гена ROS1

Протоонкоген тирозин-протеинкиназа ROS1 является рецепторной тирозинкиназой из суперсемейства рецепторов инсулина. Перестройки гена ROS1 встречаются примерно у 1–2% пациентов с НМРЛ, чаще у более молодых женщин (средний возраст 50 лет) с аденокарциномой, которые никогда не курили, и у пациентов, отрицательных по другим онкогенным факторам (EGFR, KRAS и ALK). У пациентов с распространенным НМРЛ, несущим перестройку ROS1, показана высокая частота ответа (до 80%) на лечение кризотинибом, а также церитинибом. Тестирование для выявления пациентов может проводиться с использованием FISH или NGS. ИГХ на ROS1 требует подтверждения всех положительных результатов из-за низкой специфичности методики тестирования.

Мутации BRAF V600E

BRAF V600E является наиболее распространенной из точечных мутаций серин/треониновой протеинкиназы BRAF, встречающихся у 1–2% пациентов с аденокарциномой легкого. Пациенты обычно являются курильщиками в настоящем или прошлом. Мутации BRAF обычно не перекрываются с мутациями EGFR, KRAS или перестройками ALK. Пациенты с мутациями BRAF V600E имеют худший прогноз и более низкий ответ на химиотерапию на основе платины, чем пациенты с BRAF дикого типа. Ингибиторы BRAF, такие как вемурафениб и дабрафениб, обладают высокой избирательной активностью против мутантной киназы BRAF V600E с общими показателями ответа от 33%

до 42%. Такие ингибиторы BRAF и MEK как траметиниб и дазатиниб также могут успешно применяться. Наиболее часто используемыми методами оценки для мутаций BRAF являются ПЦР в реальном времени, секвенирование Сэнгера и NGS.

Мутации HER2

Тип 2 рецептора эпидермального фактора роста (HER2 / ERBB2), тирозиназная протеинкиназа семейства EGFR, является протоонкогеном. О сверхэкспрессии HER2 сообщается в 7–34,9% случаев НМРЛ, что связано с плохим прогнозом у пациентов. Активирующие мутации HER2 обнаружены в 1,6–4% случаев рака легких, чаще в аденокарциномах у женщин, никогда не куривших или мало куривших. Данные мутации почти всегда исключают другие изменения онкогенов при раке легких. Скрининг аденокарциномы легких на мутацию HER2 важен как метод отбора пациентов, которым может быть полезна таргетная HER2 терапия (афатиниб и трастузумаб), эффективность которых составляет примерно 50%. Мутации HER2 обычно оцениваются с помощью методов секвенирования.

Мутация и амплификация MET

Аномалии MET, рецептора тирозинкиназы для фактора роста гепатоцитов, включают «пропуск» 14 экзона в гене MET (встречается при аденокарциноме легких), амплификацию гена MET (выявляется у пациентов с НМРЛ, не проходивших лечение) и комбинацию MET и EGFR (в опухолях с приобретенной резистентностью к ИТК EGFR). Применение кризотиниба при амплификации MET и мутациях MET и EGFR изучается.

Транслокации RET

Ген RET кодирует рецептор тирозинкиназы клеточной поверхности. Его транслокации могут выявляться при аденокарциномах, чаще у более молодых пациентов и курильщиков, методами FISH или NGS. При их выявлении целесообразно назначать RET-ингибиторы, например, кабозантиниб, вандетаниб или алектиниб.

Маркеры иммунотерапии при раке легкого

За последние несколько лет роль иммунотерапии рака легких возросла в связи с разработкой ингибиторов контрольных точек в качестве лечения НМРЛ. Белки иммунных контрольных точек, которые были более всесторонне изучены при многих типах рака, включая рак легких: гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), рецептор 1 программируемой смерти (PD-1) и лиганд 1 рецептора программируемой смерти (PD-L1). Были идентифицированы многие другие молекулы контрольных точек, которые в настоящее время оцениваются как потенциальные мишени для иммунотерапии рака.

Скрининг

Скрининг – стратегия в здравоохранении, обследование населения, направленное на выявление заболеваний у клинически бессимптомных лиц в популяции, а также риска заболеваний. Показатели несвоевременной диагностики (IV ст.) при новообразованиях трахеи, бронхов, легкого в России остаются крайне высокими (среднероссийский показатель – 41,0%).

Регламентация и обоснование скрининговых и профилактических мероприятий:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Статья 12 устанавливает приоритет профилактики в сфере охраны здоровья граждан и определяет основные пути его реализации;

2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда»;

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2012 г. № 1011н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра»;

4. Федеральный закон от 23 февраля 2013 г. № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»;

5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза».

В настоящее время не существует эффективного теста, способного детектировать ранние стадии МРЛ.

Для выявления НМРЛ на ранних стадиях может быть рекомендована только низкодозовая компьютерная томография (НДКТ). При этом вопрос целесообразности проведения скрининга рака легкого с помощью НДКТ остается открытым (гипердиагностика, хирургическое вмешательство по поводу доброкачественных образований, психологический вред, лучевая нагрузка, экономические аспекты). В таблице 7 указаны группы пациентов высокого риска, которым может быть рекомендован скрининг с использованием НДКТ.

Таблица 7 – Определение пациентов, которым рекомендован скрининг рака легкого с использованием НДКТ

| Возраст, лет | Стаж курения, (пачка/лет) | Отказ от курения (лет) | Проведение РГ, ФЛГ, КТ грудной клетки более года назад | Наличие как минимум одного из дополнительных факторов риска рака легкого | Отсутствие симптомов (включая признаки рака легкого) | Проведение скрининга рака легкого (НДКТ до 1 мЗв) | Алгоритм тактики ведения случайно выявленных очагов в легких |
|--------------|---------------------------|------------------------|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | |
| 55-74 | >30 | <15 или не отказался | да | - | да | Разрешено | Lung RADS (2014) |
| 55-74 | >20 | <15 или не отказался | да | да | да | Разрешено | Lung RADS (2014) |
| <55 | - | - | - | нет | - | Отказ | |
| <50 | - | - | - | да | - | Отказ | |
| - | <30 | - | - | нет | - | Отказ | |
| - | <20 | - | - | да | - | Отказ | |
| - | - | >15 | - | - | - | Отказ | |
| - | - | - | Менее года назад | - | - | Отказ | |
| - | - | - | - | нет | - | Отказ | |
| - | - | - | - | - | Есть симптомы | Отказ | Обсуждать направление пациента на стандартное КТ по показаниям |

«->» = допускается любой

Случайные очаги в легких обнаруживаются как при скрининге рака легкого, так и вне скрининга. В настоящее время для каждой из этих задач есть свои алгоритмы тактики ведения очагов. Для скрининга рака легкого рекомендовано применение алгоритма системы описания, обработки и стандартизации данных КТ органов грудной полости при обнаружении единичных узлов, разработанной Американским обществом радиологов в 2014 г (LungRADS 2014), а вне скрининга – алгоритм Флейшнеровского общества 2017 г (Fleischner). Современные рекомендации направлены на снижение количества ненужных повторных исследований, регламентируя их четкими критериями.

Диагностика

Подозрение на рак легкого, как правило, возникает на основании клинической симптоматики, характерной для этого заболевания, или изменений при рентгенологическом исследовании. **Основными задачами** при обследовании пациента с подозрением на рак легкого являются:

1. Определение точной локализации первичного опухолевого очага и выполнение биопсии опухоли;
2. Определение конкретного гистологического подтипа опухоли;
3. Оценка распространения опухоли, то есть клинической стадии заболевания;
4. Диагностика сопутствующих заболеваний, возможных осложнений основного заболевания и паранеопластических синдромов, которые могут оказывать влияние на терапию и ответ на нее;
5. Учет предпочтений пациента в отношении терапевтической тактики лечения.

Диагностика НМРЛ основывается на сборе жалоб и анамнеза, данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении, установленном на основании морфологического исследования, материал для которого получен при биопсии или аспирате из первичной опухоли или метастатического очага (или экссудата). Предпочтительна гистологическая (допускается цитологическая) верификация диагноза. Основными диагностическими обследованиями для выявления НМРЛ приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Перечень диагностических мероприятий для выявления НМРЛ

| |
|---|
| <p>Жалобы и анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сбор анамнеза: <ul style="list-style-type: none"> – стаж курения и количество потребляемых сигарет, – профессиональные вредности, – семейный анамнез. • Жалобы, как специфические для рака легкого, так и неспецифические: <ul style="list-style-type: none"> – субфебрильная или фебрильная температура тела без других симптомов; – необъяснимая потеря веса на 10 и более процентов; – увеличение регионарных лимфоузлов, не связанное с ОРВИ; – кашель, не проходящий на фоне антибиотикотерапии, не связанный с ОРВИ; – слабость; – потеря аппетита; – бледность кожных покровов; – тошнота; – повышенная утомляемость, астения; – боли за грудиной при дыхании, не связанные с физической нагрузкой или изменениями АД; – одышка, не связанная с физической нагрузкой; – тахикардия, не связанная с физической нагрузкой; – синюшность кожных покровов; – кровохарканье; – вздутие вен шеи; – одутловатость лица, без нарушения мочеиспускания; – отечность рук; – признаки миастении (опущение верхнего века, двоение в глазах, нарастающая мышечная слабость) |
| <p>Физикальное обследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> • осмотр, включая пальпацию всех групп периферических лимфатических узлов, аускультацию грудной клетки, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов |
| <p>Лабораторная диагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • клинический анализ крови; • биохимический анализ крови; • коагулограмма; |

- общий анализ мочи;
- молекулярно-генетическое исследование и определение биомаркеров в опухоли: наличие активирующих мутаций EGFR, транслокации гена ALK, транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E, экспрессии PD-L1;
- для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами 1 и 2 поколений показано выполнение повторных биопсий с определением вторичной мутации резистентности T790M с помощью молекулярно-генетического исследования;
- с целью определения возможных вариантов таргетной терапии у больных с генетическими изменениями рекомендуется после молекулярно-генетического исследования и определения экспрессии PD-L1 тестирование на MET амплификацию или мутацию в 14 экзоне, RET реаранжировку, мутацию HER2 и KRAS.

Инструментальная диагностика:

- ЭКГ;
- R-графия органов грудной клетки, оптимально – КТ органов грудной клетки с в / в контрастированием;
- фибробронхоскопия;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, шейно-надключичных зон (КТ выполняется для уточнения характера изменений, выявленных при УЗИ);
- радионуклидная диагностика костей скелета с R-логическим контролем выявленных изменений;
- КТ / МРТ головного мозга с контрастным усилением;
- биопсия опухоли с определением морфологического типа НМРЛ;
- в отдельных случаях показана ПЭТ / КТ;
- при подозрении на N2 необходима морфологическая верификация (трансбронхиальная / трансэзофагеальная пункция, медиастиноскопия, торакоскопия); при невозможности получения биопсийного материала показана ПЭТ / КТ для оценки распространенности опухолевого процесса.

Диагностика МРЛ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование включает в себя комплекс диагностических мероприятий (табл. 9).

Таблица 9 – Перечень диагностических мероприятий для выявления МРЛ

| |
|---|
| Жалобы и анамнез: |
| • то же, что при подозрении на НМРЛ |
| Физикальное обследование: |
| • то же, что при подозрении на НМРЛ |
| Лабораторная диагностика: |
| • общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов; |
| • биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, электролитов, общего кальция, ЛДГ, креатинина, глюкозы; |
| • ИГХ исследование биопсийного материала |
| Инструментальная диагностика: |
| • R-графия органов грудной клетки; |
| • КТ органов грудной клетки с контрастированием – по показаниям; |
| • УЗИ органов брюшной полости с включением в обследование надпочечников; |
| • КТ / МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием – по показаниям и при наличии патологии по данным УЗИ; |
| • бронхоскопия с биопсией первичного очага с последующим морфологическим исследованием; |
| • биопсия метастатического очага – по показаниям; |
| • КТ/МРТ головного мозга (при наличии неврологической симптоматики); |
| • ПЭТ / КТ – в случае предположения локализованного МРЛ; |
| • эндоскопическая биопсия лимфатических узлов средостения – в случае предположения локализованного процесса; |
| • торакоцентез – при подозрении на плеврит; |
| • оценка функции внешнего дыхания (ФВД); |
| • радиоизотопное исследование скелета + R-графия зон накопления РФП; |
| • односторонняя биопсия костного мозга в случае нейтропении или тромбоцитопении. |

Этапы проведения диагностических мероприятий при подозрении и/или выявлении рака легкого

1. Подозрение на ЗНО

Ответственный за назначение: врач общей практики, специалист амбулаторного звена.

Ранняя диагностика ЗНО легкого и бронхов зависит главным образом от онкологической настороженности врачей первичного звена, которые должны обращать пристальное внимание на неспецифические признаки и жалобы пациента и признаки, характерные для рака легкого (табл. 8). При наличии одной или нескольких жалоб из перечня общих скрытых признаков ЗНО или специфических для рака легкого обязательно назначение перечня исследований, включая рентгенографию и НДКТ органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ.

2. Уточнение диагноза

Ответственный за назначение: участковый врач.

Выполняется оценка полученных результатов, проведение дифференциального диагноза, при необходимости – консультации узких специалистов амбулаторного звена.

Формируется перечень обследований, необходимых перед консультацией онколога, включая КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием (при наличии НДКТ не требуется) и ФВД (выполняется при центральном росте опухоли). Обследования проводятся в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

В случае, если по результатам проведенного первичного обследования подтвердилось подозрение на ЗНО, пациент направляется на консультацию врача-онколога.

3. Верификация диагноза (биопсия), оценка распространенности и определение стадии

Ответственный за назначение: онколог.

Обследования:

- Биопсия при фибробронхоскопии. Показания для проведения фибробронхоскопии – объемное образование, располагающееся по ходу бронхиального дерева, до бронхов VI уровня. Бронхологическое исследование относят к основным и обязательным методам диагностики рака легкого.

- Торакоскопическая резекция опухоли. Показания для проведения торакоскопической резекции легкого – объемное образование легкого с периферической локализацией, либо на уровне бронхов VII и последующего. Может быть использована для верификации диагноза в случае неэффективности трансторакальной биопсии.

Всем пациентам рекомендуется выполнять патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала, в т.ч. цитологические исследования для морфологического подтверждения диагноза и уточнения гистологической структуры опухоли.

Для госпитализации пациента в дневной (в т.ч. для выполнения фибробронхоскопии) или круглосуточный стационар (в т.ч. для выполнения торакоскопической резекции легкого) назначается соответствующий перечень обследований.

Перечень назначений, необходимых для определения клинической стадии и определения тактики дальнейшего лечения, выполняется в медицинской организации, оказывающей первичную специализированную медико-санитарную помощь, в случае невозможности выполняет в медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь.

4. Подготовка к онкологическому консилиуму

Ответственный за назначение: онколог.

Перечень назначений при подтвержденном ЗНО перед онкологическим консилиумом назначается онкологом в день повторного приема пациента и включает УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; КТ\МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, головного мозга с в/в контрастированием, остеосцинтиграфию и ПЭТ/КТ в режиме все тело (по показаниям и если это меняет тактику лечения); иммуногистохимическое исследование (ALK, ROS1, PD-L1 при назначении иммунотерапии); молекулярно-генетическое исследование (EGFR (19 и 21 экзон), T790M, BRAF V600E при назначении таргетной терапии). Перечень назначений выполняется в медицинской организации, оказывающей первичную специализированную медико-санитарную помощь, в случае невозможности выполняется в медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь.

На данном этапе по результатам всех проведенных исследований решается вопрос о тактике дальнейшего ведения пациента.

Общие принципы и тактика лечения

Цели лечения

- Ликвидация опухолевого процесса.
- Достижение стабилизации или регрессия опухолевого процесса.
- Продление жизни пациента.

Общий подход к лечению больных РЛ

- Лечение больных с впервые диагностированным РЛ (первая линия терапии).
- Сопроводительная терапия.
- Поддерживающая терапия.

- Мониторинг, идентификация и лечение прогрессирующего РЛ (вторая и третья линии терапии).

Методы лечения

- Хирургическое лечение (R0, R1, R2).
- Лучевая терапия (предоперационная, интраоперационная, послеоперационная).

- Лекарственное противоопухолевое лечение:

1) химиотерапия (ХТ):

- адьювантная химиотерапия;
- неоадьювантная химиотерапия;
- лечебная химиотерапия;
- поддерживающая химиотерапия;
- паллиативная химиотерапия.

2) таргетная терапия:

- комбинированное лечение;
- иммунотерапия.

Тактика лечения

Фундаментальное клиничко-прогностическое значение имеет выделение наиболее неблагоприятной и требующей особой лечебной тактики МРЛ. Эта форма характеризуется крайне быстрым ростом, и на момент диагностики в большинстве наблюдений имеется диссеминация опухоли. Некоторые онкологи не исключают вероятность первичного мультицентричного роста мелкоклеточного рака. При МРЛ основным методом лечения, имеющем, как правило, паллиативный характер, является химиотерапия, а хирургическое лечение применяют крайне редко.

Принципы лечения больных с опухолями группы НМРЛ до последнего времени практически не различаются, а результаты лечения и прогноз вполне сопоставимы. При НМРЛ основным методом лечения, дающим больному шансы на излечение, является хирургический, в том числе в сочетании с лучевым и (или) медикаментозным воздействием на опухолевой процесс (комбинированное лечение).

Возможности применения различных терапевтических подходов в зависимости от типа рака и стадии онкологического процесса приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Методы терапии рака легкого в зависимости от стадии заболевания

| Стадия заболевания | Методы лечения |
|-----------------------------|---|
| Немелкоклеточный рак | |
| Стадия IA, IB | Радикальная операция – лобэктомия (расширенная операция) |
| Стадия IIA, IIB | Радикальная операция – лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия комбинированная с лимфодиссекцией Реконструктивно-пластическая операция с лимфодиссекцией Адьювантная терапия Химиолучевая терапия Лучевая терапия Химиотерапия |
| Стадия IIIA | Радикальная операция – лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия комбинированная с лимфодиссекцией Пред- и послеоперационная лучевая и химиотерапия Реконструктивно-пластическая операция с лимфодиссекцией, адьювантной химиоиммунотерапией |
| Стадия IIIB, IIIC | Паллиативная операция Химиолучевая терапия |
| Стадия IVA, IVB | Химиолучевая терапия с паллиативной целью + симптоматическое лечение |
| Мелкоклеточный рак | |
| Стадия IA, IB | Предоперационная полихимиотерапия Радикальная операция – лобэктомия с лимфодиссекцией Адьювантная химиотерапия или химиолучевая терапия (4-6 циклов) |
| Стадия IIA, IIB | Предоперационная полихимиотерапия. Радикальная операция – лобэктомия, билобэктомия комбинированная с лимфодиссекцией Реконструктивно-пластическая операция Химиолучевая терапия |

| | |
|----------------------------|------------------------------------|
| Стадия IIIA, IIIB, IIIC | Химиолучевая терапия |
| Стадия IIIV, IIIVB | Паллиативная химиолучевая терапия. |

Радикальную хирургическую операцию удастся выполнить только у 10–20 % всех заболевших.

Лучевую терапию обычно проводят больным без отдаленных метастазов, которым не показано хирургическое лечение.

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

При терапии РЛ применяют следующие группы лекарственных препаратов:

1. Химиопрепараты:

- Таксаны (паклитаксел, доцетаксел).
- Алкилирующие препараты (циклофосфамид, ифосфамид).
- Производные платины (цисплатин, карбоплатин).
- Антиметаболиты (гемцитабин, пеметрексед).
- Антибиотики (доксорубин, митомицин С).
- Винкалкалоиды (винкристин, винорелбин).
- Ингибиторы топоизомераз (иринотекан, топотекан, этопозид).

2. Таргетные препараты:

- Тирозинкиназные ингибиторы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, цетуксимаб, осимертиниб).
- Ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб, нинтеданиб).
- Ингибиторы тирозинкиназы ALK (кризотиниб).
- Ингибиторы протеинкиназ RAF, MEK (дабрафениб/траметиниб).

3. Иммунотаргетные препараты:

- Ингибиторы контрольных точек PD-1/PD-L1 (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб).

Алгоритмы лечения пациентов, страдающих раком легкого, приведены в приложениях 1, 2 и 3.

ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Методы лекарственного лечения

Тактика лечения пациентов с НМРЛ приведена в приложении 1 «Рекомендуемые алгоритмы лечения немелкоклеточного рака легкого без метастазирования».

Режимы адьювантной и неоадьювантной химиотерапии НМРЛ приведены в таблицах 11 и 12.

Неоадьювантная ХТ (2–4 курса) рекомендуется операбельным пациентам с IIIA стадией с N2 (доказанной по данным патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала или ПЭТ-КТ) в качестве этапа комбинированного лечения.

Таблица 11 – Режимы неоадьювантной химиотерапии НМРЛ

| |
|---|
| Винорелбин 30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + Цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла |
| Гемцитабин 1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + Цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла |
| Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла |
| Паклитаксел 175 мг/м ² в 1 день + Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла |
| Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + Карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла |

Адьювантная ХТ проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. Рекомендуется пациентам во всех случаях N+ при отсутствии противопоказаний с целью улучшения выживаемости: группе высокого риска с Ib стадией при размере опухоли >4 см; II стадией; IIIA стадией в сочетании с хирургическим вмешательством. Адьювантная ХТ и ЛТ не рекомендуется пациентам с I стадией.

Адьювантную ХТ начинают не позднее 8 недель после операции при восстановлении пациента (ECOG 0–1). Могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов III поколения или этопозиды, всего проводится 4 цикла лечения.

Таблица 12 – Режимы адьювантной химиотерапии НМРЛ

| |
|--|
| Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + Цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла |
| Этопозид 100 мг/м ² в 1–3-й дни + Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 4 нед., 4 цикла |
| Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. B12 |

| |
|--|
| Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла |
| Паклитаксел 200 мг/м ² в 1 день + Карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла |

Примечание. Для расчета индивидуальных доз карбоплатина используют формулу Калверта: Общая доза, мг = AUC × (СКФ + 25), где AUC – площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (мг/мл × мин), СКФ – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин).

Режимы химиотерапии, часто применяемые в лечении IIIA, IIIB стадий НМРЛ в комбинации с лучевой терапией представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Режимы, часто применяемые в лечении НМРЛ в комбинации с лучевой терапией

| |
|--|
| Паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день, интервал 3 нед., 3–4 курса |
| Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² или карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 3 курса одновременно с ЛТ (при неплоскоклеточном НМРЛ) |
| Этопозид 50 мг/м ² в/в в 1–5-й дни, 29–33-й дни + цисплатин 50 мг/м ² в 1-й, 8-й, 29-й, 36-й дни одновременно с ЛТ |
| Паклитаксел 50 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + карбоплатин AUC 2 в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни одновременно с ЛТ + 2 курса консолидирующей ХТ (паклитаксел 200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 6 в/в в 1-й день, интервал 3 нед.) |

После завершения ХЛТ больным, не имеющим признаков прогрессирования болезни (обследование может быть проведено непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом 10 мг / кг в / в 60-минутная инфузия каждые 2 нед. в течение не менее 12 мес. или до прогрессирования, или до развития непереносимой токсичности.

Основные режимы терапии IV (метастатических) стадий НМРЛ

Тактика лечения пациентов с НМРЛ приведена в приложении 2 «Рекомендуемые алгоритмы лечения немелкоклеточного рака легкого с метастазированием».

Поддерживающая химиотерапия

Теоретически обоснование поддерживающей терапии теми же схемами основано на том, что удлинение лечения должно продолжить

эрадикацию «чувствительных клонов», которые остаются после начальной ХТ. Это может замедлить прогрессирование болезни и улучшить контроль у чувствительных к ХТ больных.

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

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

Поддерживающая терапия может проводиться тремя вариантами:

- 1) той же схемой комбинированной терапии, которая проводилась в 1-й линии;
- 2) одним из препаратов, который был в комбинированной схеме (пеметрексед, гемцитабин, доцетаксел, винорелбин, бевацизумаб);
- 3) эрлотиниб.

Поддерживающая терапия проводится до прогрессирования, и лишь затем назначается 2-я линия ХТ. Поддерживающая химиотерапия или таргетная терапия легко переносятся больными.

Увеличение ОВ отмечено только при использовании пеметрекседа. Лучшие результаты достигаются при использовании пеметрекседа при неплоскоклеточном раке, и гемцитабина при плоскоклеточном раке с хорошим ECOG, эрлотиниба – у больных с мутациями EGFR. Эти новые положительные результаты должны учитываться при выборе тактики лечения больных НМРЛ.

Схемы режимов лекарственной терапии 1-й линии для IV стадии приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Режимы лекарственной терапии 1-й линии НМРЛ IV стадии

| Режимы комбинированной платинсодержащей химиотерапии |
|--|
| Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни в/в + цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в (или 60 мг/м ² внутрь) в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ± бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме) |

| |
|---|
| Гемцитабин 1000-1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин АUC 5 в 1-й день каждые 3 нед. |
| Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м ² в/в (или карбоплатин АUC 5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. В12 за 5–7 дней до начала курса ± бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме) ¹ |
| Режимы монокимиотерапии |
| Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в (или 60 мг/м ² внутрь) в 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 нед. |
| Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. |
| Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. В12 за 5–7 дней до начала курса (при неплоскоклеточном НМРЛ) |
| Режимы иммуно- и иммунохимиотерапии |
| Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. 1) при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ ROS1 при распространенном НМРЛ с экспрессией PD–L1 ≥ 50% опухолевых клеток, оцененный АТ 22С3, анти-PD-1 МКА; 2) при непереносимости ХТ качестве иммунотерапии I линии при распространенном НМРЛ с экспрессией PD–L1 ≥ 1% опухолевых клеток при отсутствии мутаций в генах EGFR или транслокации ALK/ROS1 |
| Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия + пеметрексед 500 мг/м ² в/в + цисплатин 75 мг/м ² (карбоплатин АUC 5) в/в 1 раз в 3 нед. 4 курса, в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб – до 2-х лет) <i>только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций</i> |
| Пембролизумаб 200 мг + паклитаксел 200 мг/м ² в 1-й день + карбоплатин АUC 6 в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (до 2-х лет) при плоскоклеточном НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD–L1 |

| |
|---|
| Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м ² в/в (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м ²) + карбоплатин АUC 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ). <i>В случае клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию</i> |
| Таргетная терапия |
| Гефитиниб 250 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности |
| Эрлотиниб 150 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности |
| Афатиниб 40 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности |
| Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно длительно при наличии активирующих мутаций EGFR до прогрессирования или непереносимой токсичности |
| Кризотиниб 250 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно при транслокации ALK и ROS1 до прогрессирования или непереносимой токсичности |
| Церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK), после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости |
| Алектиниб 600 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK) в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости |
| Дабрафениб по 150 мг 2 раза/сут. внутрь и траметиниб 2 мг/сут. внутрь; оба препарата – BRAF / MEK ингибиторы – ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E) |

Примечание. Для расчета индивидуальных доз карбоплатина используют формулу Калверта: Общая доза, мг = AUC × (СКФ + 25), где AUC - площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (мг/мл × мин), СКФ - скорость клубочковой фильтрации (мл/мин).

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

Оценка ответа опухоли на терапию проводится через 2 цикла после начала лечения, далее – через 2-4 цикла с помощью КТ с или без контрастирования. Периодичность обследования больных в процессе таргетной терапии – 1 раз в 3 мес. или по клиническим показаниям.

Химиотерапия 2-й линии может уменьшать выраженность симптомов рака легкого и увеличивать продолжительность жизни отдельных пациентов. Вторая линия ХТ применяется только при прогрессировании опухолевого процесса у пациентов. При выборе варианта лечения следует учитывать возможное влияние на качество жизни пациента с учетом сопутствующих заболеваний.

При терапии 2-ой линии оценка эффекта выполняется каждые 6-8 недель, предпочтительный метод – КТ.

Некоторые режимы 2-й линии ХТ, в т.ч. с применением моноклональных антител, приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Режимы лекарственной терапии 2-й линии НМРЛ IV стадии

| Режимы иммунотерапии |
|---|
| Ниволумаб 3 мг/кг в/в 60-минутная инфузия каждые 2 нед. у пациентов плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 |
| Ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед. 60-минутная инфузия каждые 2 нед. у пациентов плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 |
| Ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед. 60-минутная инфузия каждые 2 нед. у пациентов плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 |
| Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток |
| Атезолизумаб 1200 мг в/в каждые 3 нед. у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 |

| |
|---|
| Атезолизумаб 840 мг в/в каждые 2 нед. у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 |
| Атезолизумаб 1680 мг в/в каждые 4 нед. у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 |
| Прочие дополнительные режимы |
| Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день + нинтеданиб 200 мг внутрь 2 раза/сут. со 2-го по 21-й дни; цикл 21 день (пациентам с аденокарциномой с прогрессированием в течение 6 мес. от начала ХТ 1-й линии) |
| Платиновые комбинации (пациентам с 0–1 балла по шкале ECOG, при невозможности таргетного лечения при известных активирующих мутациях, без активирующих мутаций при длительном интервале без прогрессирования после 1-й платиносодержащей линии терапии) |
| Монотерапия пеметрекседом, доцетакселом, гемцитабином, винорелбином (ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG 2 балла) до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в 1-й линии) |
| Иммунотерапия (ослабленным пациентам (состояние по шкале ECOG 2 балла) до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в 1-й линии) |
| Эрлотиниб 150 мг/сут или афатиниб 40 мг/сут (пациентам без активирующих мутаций в гене EGFR, если имеются противопоказания для иммуно- и ХТ) |

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

Молекулярно-направленная терапия рекомендуется всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень для ее применения с целью достижения максимальной эффективности.

Для пациентов с мутациями гена EGFR в 19 или 21 экзонах в качестве терапии 1-й линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы EGFR: gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib.

Назначение афатиниба при делеции в 19 экзоне гена EGFR в 1-й линии лечения позволяет увеличить общую выживаемость в сравнении с ХТ.

Афатиниб и осимертиниб являются препаратами выбора при редких мутациях в гене EGFR, в том числе в 18 и некоторых вариантах мутаций 20 экзона. Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ 1-й линии, ХТ рекомендуется завершить (при эффективности – после 4 курсов) и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR. При системном

прогрессировании на фоне 1-й линии таргетной терапии рекомендуется оценить возможность ребиопсии или исследование плазмы с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей тактики лечения.

При выявлении мутации EGFR T790M рекомендовано назначение осимертиниба. Данный препарат по сравнению с препаратами первого поколения улучшает общую выживаемость.

В качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба, а также при отсутствии мутации T790M) рекомендуется ХТ с включение платиносодержащих дуплетов или химиотерапии по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м²) + карбоплатин АUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

При выявлении транслокации ALK в качестве 1-й линии лечения НМРЛ рекомендуется один из трех препаратов: алектиниб, церитиниб или кризотиниб. Лечение проводится до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности в следующих режимах:

- кризотиниб по 250 мг внутрь 2 раза/сут. или
- алектиниб 600 мг внутрь 2 раза/сут. или
- церитиниб 450 мг/сут. внутрь.

В качестве альтернативы при невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколения показана ХТ или химиотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м²) + карбоплатин АUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. Если в первой линии применялся церитиниб, показана ХТ или химиотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы – 175 мг/м²) + карбоплатин АUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 курса, в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности или алектиниб.

Рекомендована таргетная терапия кризотинибом при выявлении транслокации в гене ROS1. При прогрессировании на фоне таргетной

терапии кризотинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ или таргетная терапия ROS1-ингибиторами последующих поколений.

При мутации BRAF V600E возможным режимом первой линии является комбинация BRAF / MEK ингибиторов дабрафениба 150 мг внутрь 2 раза/сут. ежедневно и траметиниба 2 мг/сут. внутрь ежедневно до клинического прогрессирования или непереносимой токсичности. При выявлении мутации BRAF V600E после начала 1-й линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно назначить таргетную терапию.

В отдельных случаях при невозможности определения активирующих мутаций гена EGFR в опухоли или в плазме как при аденокарциноме, так и плоскоклеточном НМРЛ может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия эрлотинибом. При эффективности / стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

Метастазы в головном мозге

Это частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном – аденокарциномы (до 30%). Рекомендуется локальное лечение при выявлении в головном мозге единичных метастазов без выраженных клинических проявлений: оперативное удаление и / или стереотаксическая радиотерапия / радиохирургия. Добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем головного мозга улучшает интракраниальный контроль. При множественном церебральном метастатическом поражении рекомендуется ЛТ всего объема головного мозга (РОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр, СОД 30 Гр).

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

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

Осимертиниб, алектиниб, церитиниб обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ 1-го поколения при классических мутациях в первой линии терапии. Афатиниб продемонстрировал эффективность, в том числе, при редких мутациях EGFR с метастазами в головном мозге.

При симптомных метастазах в головном мозге рекомендуется назначение высоких доз ГКС (дексаметазон до 24 мг/сут.) для умень-

шения отека вещества мозга; при неэффективности ГКС в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы не рекомендуется; это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Хирургическое лечение

Основным методом лечения рака легкого является хирургический. Объем операции определяется распространенностью опухолевого процесса, функциональным состоянием пациента.

Хирургическое лечение больных раком 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 лимфодиссекция (удаление клетчатки с лимфатическими узлами регионарных зон метастазирования) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани. Смыслом медиастинальной лимфодиссекции является превентивное удаление клетчатки и лимфоузлов средостения.

Торакоскопическая лобэктомия и билобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией при I стадии рака легкого обеспечивает лучшие непосредственные результаты и не ухудшает прогноз. Торакоскопические операции при клинической I стадии рака легкого могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами.

Лучевая терапия

1. Виды, особенности и показания:

- Как самостоятельное лечение
- В сочетании с хирургическим или химиотерапевтическим методом
- Облучение проводят дистанционно или контактно (брахитерапия).
- Радикальную лучевую терапию (радиохирургию) проводят больным I-II стадиями НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоким риске хирургических осложнений и отказе пациента. Используемые дозы при радиохирургии показаны в таблице 14.
- Адьювантную лучевую терапию больным НМРЛ 0-IV (N0) стадии после радикальных операций не применяют.
- Для пациентов с иноперабельной II стадией заболевания (N позитивной) и III стадией рекомендовано проведение конкурентной ХЛТ.
- Последовательное применение ХЛТ или только ЛТ подходит

тем пациентам, которые не могут перенести конкурентную ХЛТ по своему общесоматическому статусу.

- Предоперационная конкурентная ХЛТ применяется опционально у пациентов с резектабельной IIIA стадией.
- У пациентов со стадиями заболевания I/II у которых в послеоперационном периоде произошло перестадирование на N2+, послеоперационная ЛТ значительно улучшает общую выживаемость.
- Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) – это подведение высокодозного ионизирующего излучения в процессе хирургического лечения именно на место, где находилась опухоль, а также на зоны риска развития рецидива. Преимущество ИОЛТ – это возможность с максимальной точностью, узконаправленно подвести необходимую дозу радиационного излучения к опухоли, при этом прилежащие органы и ткани не входят в поле воздействия радиации, поэтому снижается возможность развития лучевых реакций. Показанием для интраоперационной лучевой терапии является рак легкого III стадии с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах. Облучение проводится в разовой дозе 10–15–20 Гр на ложе удаленной опухоли и зоны регионарного лимфогенного метастазирования.
- Брахитерапию рассматривают как альтернативный вариант лечения при НМРЛ, ограниченном слизистым и подслизистым слоем.

2. Используемые дозы при радиохирургии, конвенциональном и паллиативном облучении показаны в таблицах 16, 17.

Таблица 16 – Используемые дозы при радиохирургии

| СОД | Кол-во фракций | Показания |
|----------|----------------|--|
| 25-34 Гр | 1 | Периферическая маленькая опухоль (менее 2 см), >1см от грудной стенки |
| 45-60 Гр | 3 | Периферическая, >1см от грудной стенки |
| 48-50 Гр | 4 | Центральная или периферическая опухоль <4-5 см, особенно <1 см от грудной стенки |
| 50-55 Гр | 5 | Центральная или периферическая опухоль, особенно <1 см от грудной стенки |
| 60-70 Гр | 8-10 | Центральная опухоль |

Таблица 17 – Используемые дозы при конвенциональном и паллиативном облучении

| Вид лечения | СОД | РОД | Длительность лечения |
|---|--|------------------------------------|--|
| ЛТ без химиотерапии | 60-70 Гр | 2 Гр | 6-7 недель |
| Предоперационная ЛТ | 45-54 Гр | 1,8-2 Гр | 5 недель |
| Послеоперационная ЛТ: А) При негативных краях резекции. Б) Экстракапсулярная экстенсия или микроскопически позитивные края резекции. В) Макроскопически определяемая опухоль. | 50-54 Гр 54-60 Гр 60-70 Гр | 1,8-2 Гр 1,8-2 Гр 2 Гр | 5-6 недель 6 недель 6-7 недель |
| Паллиативная ЛТ: А) При обструкции Б) Костные метастазы с мягкотканым компонентом. В) Костные метастазы без мягкотканого компонента. Г) Любые метастазы у пациентов с плохим прогнозом. | 30-45 Гр 20-30 Гр 8-30 Гр 8-20 Гр | 3 Гр 4-3 Гр 8-3 Гр 8-4 Гр | 2-3 недели 1-2 недели 1 день-2 недели 1 день-1 неделя |

ЛЕЧЕНИЕ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Тактика лечения пациентов с МРЛ приведена в приложении 3 «Рекомендуемые алгоритмы лечения мелкоклеточного рака легкого».

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

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

Распространенная стадия – это процесс, выходящий за пределы локализованного. Наличие M1 – это всегда распространенная стадия.

Методы лекарственного лечения

При локализованном МРЛ в качестве стандарта лечения пациентам показана химиолучевая терапия. При I стадии показано только оперативное лечение. При II стадии после хирургического лечения рекомендуется адьювантная ХТ по следующей схеме: этопозид + цисплатин (или этопозид + карбоплатин), 4 курса с интервалом в 3–4 нед. (табл. 18).

При распространенной стадии МРЛ пациентам рекомендуется системная лекарственная терапия (табл. 18). При этом в настоящее время таргетная терапия оказалась неэффективной при МРЛ: многие таргетные препараты были изучены при этом заболевании, однако все они не изменили возможности лечения МРЛ.

Таблица 18 – Рекомендуемые режимы химиотерапии при МРЛ

| Локализованные стадии МРЛ |
|--|
| Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + Цисплатин 60–80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| <i>В случае синхронной ХЛТ ЛТ должна быть начата как можно раньше, одновременно с 1-м или 2-м курсом ХТ. Объемы облучения определяются в соответствии с данными предварительно проведенных КТ или ПЭТ / КТ и включают визуальную первичную опухоль и вовлеченные группы лимфоузлов. В случае последовательного лечения с ХТ на 1-м этапе в объем облучения включаются остаточная опухоль и те зоны лимфоузлов, которые были вовлечены в процесс до начала ХТ. Дозы при радикальном облучении в традиционном режиме составляют 60–66 Гр по 2 Гр за фракцию либо по 1,5 Гр дважды в сутки до суммарной дозы 45 Гр.</i> |
| Распространенные стадии, 1-я линия |
| Этопозид 120 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + Цисплатин 60–80 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день каждые 3 нед. |

| |
|---|
| Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни + Карбоплатин AUC 5 в/в в 1-й день + атезолизумаб 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. с последующими 4 введениями атезолизумаба 1200 мг в поддерживающем режиме |
| Иринотекан 60–65 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й дни + Цисплатин 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Распространенные стадии, 2-я линия |
| Топотекан 1,5 мг/м ² в/в с 1-го по 5-й дни каждые 3 нед. |
| Иринотекан 125 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни каждые 4 нед. или 350 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Паклитаксел 80 мг/м в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед. или 175 мг/м каждые 3 нед. |
| Циклофосфамид 1000 мг/м ² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м ² в/в в 1-й день + винкристин 1,5 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. |
| Ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно или 240 мг в/в капельно каждые 2 нед. (3-я линия) |

Оценка эффекта лечения локализованной стадии осуществляется после 4 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения. После завершения 4 циклов химиотерапии проводится профилактическое облучение головного мозга. Оптимальная схема – 25 Гр за 10 фракций.

Оценка эффекта лечения распространенной стадии осуществляется после каждых 2 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

Оценка эффекта терапии 2-ой линии осуществляется после каждых 2 циклов терапии и включает обследования, выполненные перед началом лечения.

Таблица 19 – Критерии оценки ответа на лечение

| Ответ | Критерии оценки ответа |
|------------------|--|
| Полный эффект | исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель; |
| Частичный эффект | уменьшение очагов на 30% и более; |
| Прогрессирование | увеличение очага на 20%, или появление новых очагов; |
| Стабилизация | нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%. |

Хирургическое лечение

Оперативное лечение МРЛ (лобэктомия) показано лишь при I стадии (IA и IB) и в отдельных случаях при II стадии с обязательной адьювантной химиотерапией.

Лучевая терапия

А. Общие показания:

- Локализованная стадия.
- Распространенная стадия (при метастазах в кости, в мягкие ткани, мозг) стадиями.

В. Локализованная стадия МРЛ

1. Общие положения:

- Лучевая терапия должна быть начата как можно раньше, одновременно с 1 м или 2 м курсом химиотерапии.

Объемы облучения определяются в соответствии с данными предварительно проведенных КТ или ПЭТ и включают визуальную первичную опухоль и вовлеченные группы **лимфоузлов**.

При проведении лучевой терапии после химиотерапии в объем облучения включается только остаточная опухоль и те зоны лимфоузлов, которые были вовлечены в процесс до начала химиотерапии, но не весь прежний объем.

2. Предпочтительная техника проведения:

- Предпочтительнее для лечения использовать методики 4D-планирования и лечения пациентов (VMAT, IGRT).

СОД при радикальном облучении в традиционном режиме составляют 60–70 Гр, предпочтительнее 66 Гр, в РОД 2 Гр либо по 1,5 Гр дважды в сутки до суммарной дозы 45 Гр.

С. Распространенная стадия без метастазов в головном мозге и симптомов со стороны метастатических очагов

1. Режимы дозирования:

- При достижении полного (или частичного) клинического ответа возможно проведение облучения первичной опухоли и зон вовлеченных лимфоузлов, могут применяться следующие режимы ЛТ: РОД 3 Гр в течение 10 дней до СОД 30 Гр, либо 60 Гр в РОД 2 Гр или эквивалентные данным режимы.

Д. Профилактическое облучение головного мозга (ПОМ)

- У пациентов с локализованными формами заболевания и ответом на проведенную терапию ПОМ сокращает метастазирование в головной мозг и продлевает общую выживаемость. В отношении па-

циентов с распространенными стадиями заболевания ПОМ уменьшает метастазы.

- При ПОМ идеальным вариантом фракционирования является РОД 2,5 Гр и СОД – 25 Гр. У некоторых пациентов с распространенной формой заболевания может применяться сокращенная схема лечения: СОД 20 Гр в РОД 4 Гр. При применении более высоких суммарных доз, например, 36 Гр, у пациентов отмечена высокая нейротоксичность и смертность (данные исследования РС1 99-01).

Е. При метастазах в головной мозг

- При мелкоклеточном раке легкого предпочтительнее использовать облучение всего головного мозга, нежели только радиохимию, ввиду высокого риска дальнейшего метастазирования у таких пациентов.

- В случае, когда у пациента было применено ПОМ, повторное тотальное облучение головного мозга должно быть тщательно обдумано и применено только в качестве исключения.

Ф. Радиохимию

- Предпочтительна для использования по отношению к пациентам, у которых прошел длительный период между началом заболевания и появлением метастазов в головной мозг, и там, где заболевание, хорошо поддается локальному контролю.

- Рекомендуемая СОД при облучении всего головного мозга составляет 30 Гр в РОД 3 Гр.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В процессе лечения для оценки эффекта и осложнений (токсичности) лекарственной терапии необходимо осуществлять наблюдение и вносить необходимые коррективы (смена режима, редукция доз, отмена лечения, назначение симптоматической терапии и т.д.). Целесообразно проводить периодический осмотр и оценку различных симптомов, лабораторных данных и результатов инструментальных обследований. Интервалы между обследованиями могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Целью наблюдения по окончании лечения является максимально раннее выявление местного рецидива или контралатерального рака и оценка возможных побочных эффектов терапии с целью их своевременного и адекватного лечения, а также оказание психологической и информационной поддержки с целью адаптации пациента, перенесшего онкологическое лечение.

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 г. № 548н «Об утверждении порядка диспансерного на-

блюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями». Сроки диспансерного наблюдения: осмотр от 1 до 4 раз в год (в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение первых 5 лет, далее – ежегодно.

Всем пациентам, независимо от возраста перед явкой к онкологу проводятся медицинские мероприятия, выполняемые в медицинской организации, оказывающей первичную специализированную медико-санитарную помощь (табл. 20). При любом плане наблюдения каждый визит к врачу должен включать выяснение анамнеза (жалоб), оценку симптомов и физикальное обследование.

Таблица 20 – Медицинские мероприятия на этапе диспансерного наблюдения перед явкой к онкологу

| Обследования | Сроки действия |
|---|--|
| КТ органов грудной клетки | при отсутствии патологии, до 90\180\365 календарных дней |
| УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства | при отсутствии патологии, до 90\180\365 календарных дней |
| МРТ головного мозга (каждые 12 месяцев) | при отсутствии патологии, до 365 календарных дней |
| Остеосцинтиграфия (каждые 12 месяцев) | при отсутствии патологии, до 365 календарных дней |

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных

Меры профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты при проведении химио- и/или лучевой терапии онкологических пациентов представлены в таблицах 21-26.

Таблица 21 – Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

| Группа / лекарственный препарат | Схема назначения |
|--|---|
| Антагонист 5-НТЗ-рецепторы | Назначается до первого введения умеренно- или высокоэметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах |

| | |
|--------------|--|
| | химиотерапии возможно введение палоносетрона, которое осуществляется через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни химиотерапии |
| Дексаметазон | Назначается в 1-й день для умеренно и высокоэметогенных препаратов внутрь или в/в, затем через 2-3 дня после окончания ХТ. Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон. |
| Апрепитант | Назначается при высокоэметогенной многодневной химиотерапии в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг в 2-5 дни. |

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и от эметогенного потенциала последнего введенного цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и еще в течение 2-3 дней после его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение – палоносетрон – через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

Таблица 22 – Профилактика тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии

| Группа | Лекарственный препарат | День 1 | День 2 | День 3 | День 4 |
|-----------|----------------------------|---|--------------------------|--------------------------|--------|
| Блокаторы | Апрепитант или | 125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ | 80 мг внутрь 1 раз утром | 80 мг внутрь 1 раз утром | - |
| | Фосапрепитант ² | 150 мг в/в, капельно (однократно) за 30 мин до ХТ | - | - | - |

| | | | | | |
|--|------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| Блокатор 5-НТЗ-рецепторов | Палоносетрон или | 0,25 мг в/в (однократно) за 30-60 мин до ХТ | - | - | - |
| | Ондансетрон ² или | 8 мг в/в или 8-16 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ | - | - | - |
| | Гранисетрон или | 1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ | - | - | - |
| | Трописетрон | 5 мг в/в или внутрь за 30-60 мин до ХТ | - | - | - |
| Глюкокортикоиды | Дексаметазон ² | 12 мг в/в 1 раз за 30-60 минут до ХТ | 8 мг внутрь или в/м 2 раза в день | 8 мг внутрь или в/м 2 раза в день | 8 мг внутрь или в/м 2 раза в день до 5 дн. |
| ± Бензодиазепины ¹ | Лоразепам | 0,5-2,0 мг внутрь или в/в каждые 4-6 ч | | | |
| ± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы ¹ | | | | | |

1 – добавление бензодиазепинов и блокаторов H2-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

2 – рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг в/в и 16 мг перорально (по 8 мг п/о 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг в/в и 8 мг перорально; при использовании фосапрепитанта в 1-й день, дексаметазон на 2-й-5-й дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

Таблица 23 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии

| Группа | Лекарственный препарат | День 1 | День 2 | День 3 |
|--|------------------------------|--|---------------------|---------------------|
| Блокатор 5-НТЗ-рецепторов | Палонсетрон ² или | 0,25 мг в/в (однократно) за 30-60 минут до ХТ | - | - |
| | Ондансетрон ² или | 8 мг в/в или 8-16 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ | - | - |
| | Гранисетрон или | 1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ | - | - |
| | Трописетрон | 5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ | - | - |
| Глюкокортикоиды | Дексаметазон ² | 8-12 мг в/в или внутрь 16 мг минут до ХТ | 8 мг внутрь или в/м | 8 мг внутрь или в/м |
| ± Бензодиазепины ¹ | Лоразепам | 0,5-2,0 мг внутрь или в/в каждые 4-6 ч | | |
| ± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы ¹ | | | | |

1 – добавление бензодиазепинов и блокаторов H2-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

2 – рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг в/в и 16 мг перорально (по 8 мг п/о 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг в/в или 8 мг перорально;

на фоне применения палонсетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1-й день профилактики и не использоваться на 2-й и 3-й дни; назначение дексаметазона на 2-й и 3-й дни производится при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

Таблица 24 – Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

| Группа | Лекарственный препарат |
|------------------------------|---|
| Глюкокортикоиды | Дексаметазон 8 мг внутрь или в/в в день 1 |
| или | |
| Блокатор 5-НТЗ-рецепторов | Ондансетрон внутрь, в свечах или в/в, однократно, за 30-60 минут до ХТ Или гранисетрон 1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ Или трописетрон 5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ Или палонсетрон 0,25 мг в/в за 30-60 минут до ХТ |
| или | |
| Блокатор рецепторов допамина | Метоклопрамид 10-40 мг внутрь или в/в за 30-60 минут до ХТ |

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-НТЗ-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид).

Профилактика тошноты и рвоты при минимальноэметогенной однодневной химиотерапии не требуется.

Таблица 25 – Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

| Зона облучения | Группа | Лекарственные препараты |
|---|------------------------------|--|
| Область верхней части живота, краниоспинальной зоны | Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов | Палонсетрон 0,25 мг в/в однократно в день (через день) или ондансетрон 16-24 мг внутрь или ректально (предпочтительно) или в/в, или в/м в день или гранисетрон 2 мг внутрь (предпочтительно) или 1-3 мг в/в или в/м в день или трописетрон 5 мг внутрь (предпочтительно) или в/в или в/м в день. |

| | | |
|--|--|--|
| | Глюкокортикоиды (в сочетании с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии) | Дексаметазон 4 мг внутрь (предпочтительно) в/в или в/м. Препараты применяют за 30-60 минут до облучения. |
| 1. Облучение черепа, области головы – шеи, нижней части грудной клетки, таза 2. Области молочный желез, конечностей | У данной группы пациентов проведения профилактики тошноты и рвоты не требуется. В случае наличия тошноты и рвоты можно назначить любой препарат из группы антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Препараты применяют за 30-60 минут до облучения. Предпочтительны пероральные формы. | |

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии проводится с учетом зоны облучения. При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

При проведении лучевого воздействия на фоне химиотерапии при антиэметической профилактике рекомендуется:

- Определять эметогенный потенциал по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику);
- При наличии 3 или более факторов риска (женский пол, малый прием алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота, и рвота в анамнезе) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

Таблица 26 – Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

| Причина | Рекомендуемые мероприятия |
|---|--|
| Возникновение неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта или фосапрепитанта) | Необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант |

| | |
|--|---|
| Возникновение неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы | Стандартного подхода нет. Следует рассмотреть следующие варианты: <ul style="list-style-type: none"> • Добавить к назначенному режиму один из препаратов иного класса из резервного списка: <ul style="list-style-type: none"> – бензодиазепины (лоразепам по 0,5-2,0 мг каждые 4-6 ч.); – D2-блокаторы (метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч); – фенотиазины (аминазин 25 мг 4 раза в сутки); – бутирофеноны (галоперидол 1-2 мг каждые 4-6 ч). • В связи с тем, что антагонисты 5-НТЗ-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение тропisetрона из организма, а следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена 5-НТЗ-блокатора другим представителем данного класса препаратов: <ul style="list-style-type: none"> – палонсетрон 0,25 мг в/в однократно через день; – ондансетрон 24 мг внутрь или в/в в день; – гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг в/в в день. |
|--|---|

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии антиэметической схемы, необходимо:

– Исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков:

- Обструкция или парез (винкристин) кишечника.
- Метастазы в головной мозг.
- Гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия.
- Уремия.
- Назначение опиатов.
- Психофизиологические (рвота ожидания).

– В случае их исключения перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на умеренно эметогенный и с умеренно эметогенного на высокоэметогенный.

Следует выполнять ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- Предпочтительным является парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных свечах.
- Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.
- При диспепсии добавить H₂-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

Лечение анемии при злокачественных новообразованиях

Заместительные трансфузии эритроцитарной массы (гемотрансфузии) не являются безопасным и эффективным методом лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением. ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции уровня гемоглобина (Hb).

Согласно приказу МЗ РФ №363 от 25.11.2002 г., гемотрансфузии при снижении концентрации Hb <70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита до ≤25%. При хронических анемиях гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

В качестве лекарственной терапии анемии используются препараты, стимулирующие эритропоэз. Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию, представлены в табл. 27.

Таблица 27 – Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

| Препараты | Начальная доза | Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ² | Остановка в лечении | Отмена препарата |
|----------------------------|--|---|--|-----------------------------|
| Эпоэтин альфа ¹ | • 150 МЕ/кг × 3 раза в нед. • 12 000 МЕ | 25–50% дозы | При Hb > 130 г/л следует приостановить | Окончание ХТ или отсутствие |

| | | | | |
|----------------------------|--|--|--|--|
| | × 3 раза в нед. • 40 000 МЕ × 1 раз в нед. | | введение препарата до снижения Hb до уровня <120 г/л | эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) |
| Эпоэтин альфа ¹ | 30 000 МЕ × 1 раз в нед. | | | |
| Эпоэтин альфа ¹ | 20 000 МЕ × 1 раз в нед. | | | |
| Эпоэтин альфа ¹ | • 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. • 500 мкг × 1 раз в нед. | | | |

1 – Все эритропоэтины вводятся п/к.

2 – Достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более, чем на 20 г/л за 2 нед.

Рекомендуемые дозы и режим введения препаратов железа представлены в табл. 28.

Таблица 28 – Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа

| Препарат | Способ введения и дозировка | Тест-доза |
|---|--|---|
| Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс ¹ | • В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. • В/в капельно: 7 мг/кг, однократная доза – не более 500 мг железа; минимальное время введения – 3,5 часа | В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг – для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг – 1,5 мг/кг; ожидание – 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью |

| | | |
|--|---|--|
| Железа карбоксимальтоза ¹ | <ul style="list-style-type: none"> • В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. • В/в капельно: 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения – 15 мин. | Нет |
| Железа [III] гидроксид декстран ¹ | <ul style="list-style-type: none"> • В/в струйно: 100-200 мг × 2–3 раза в нед. В зависимости от содержания Нб • В/в капельно: 20 мг/кг; минимальное время введения – 4–6 часов | В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания – 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью |

¹ – Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

В табл. 29 представлена информация о витаминах, рекомендуемых дополнительно при коррекции анемии у онкологических больных.

Таблица 29 – Препараты витаминов, дополнительно рекомендованные для лечения анемии у онкологических пациентов

| Препарат | Способ введения и начальная дозировка |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| Цианкобаламин (Витамин В12) | 0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день |
| Фолиевая кислота | 2 мг/сут. внутрь |

Коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии

Возможные сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии представлены в табл. 30.

Таблица 30 – Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии

| Препарат | Дисфункция ЛЖ/СН | АГ | Артериальная гипотония | Ишемия миокарда | ИМ | Нарушения ритма и проводимости | ↑QTc | Синдром Рейно | Инсулт | Болезни периферических артерий | ЛАГ | ТТВ/ТЭЛА | Отеки | Перикардит/перикардиальный выпот |
|---------------|------------------|----|------------------------|-----------------|----|--------------------------------|------|---------------|--------|--------------------------------|-----|----------|-------|----------------------------------|
| 1 | | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Цисплатин | v | v | | v | v | v | | v | v | v | | v | v | |
| Циклофосфамид | v | | | v | | v | | | | | v | | | v |
| Винкристин | | v | v | v | v | v | | | | | | | | |
| Эверолимус | | v | | v | | | | | | | | v | | |
| Темсиролимус | | v | | v | | | | | | | | v | | |
| Трастузумаб | v | | | | | | | | | | | | | |
| Бевацизумаб | v | v | | v | v | | | | v | | | v | | |
| Афлиберцепт | | v | | | v | | | | v | | | v | | |
| Сорафениб | v | v | | v | v | v | v | | v | | | v | v | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Сунитиниб | v | v | | v | v | v | v | | v | | | v | v | v |
| Акитиниб | | v | | v | v | | | | v | | | v | | |
| Регорафениб | | v | | v | v | | | | | | | | | |
| Вандетаниб | | v | | | | | | | v | | | | | |
| Лапатиниб | v | | | v | | v | v | | | | | | | |
| Иматиниб | v | v | | | | | | | | | | v | v | v |
| Интерферон-альфа | v | v | v | v | v | v | | v | v | v | v | v | | |
| Интерлейкин 2 | | v | v | | | | | | | | | | | |

Примечания. Дисфункция ЛЖ/СН – дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ТГВ/ТЭЛА – тромбоз глубоких вен / тромбоз эмболия легочной артерии.

Рекомендуемые профилактические мероприятия и варианты лекарственной терапии наиболее распространенных и жизнеугрожающих кардиоваскулярных осложнений представлены в табл. 31.

Таблица 31 – Рекомендуемые меры профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

| Профилактика | Лечение |
|--|---|
| Дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность | |
| <ul style="list-style-type: none"> Ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах (доксорубицин <360 мг/м², даунорубицин <800 мг/м², эпирубицин <720 мг/м², идарубицин <150 мг/м², митоксантрон <160 мг/м²). Использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если возможно. Использование липосомальной формы доксорубицина (при раке яичников, саркоме Капоши, при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, при мРМЖ). Отказ от одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба. Коррекция модифицируемых факторов риска и лечение имеющих ССЗ согласно принятым рекомендациям для общей популяции с использованием ингибиторов АПФ (эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (кандесартан, телмисартан, валсартан и др.) и/или бета-адреноблокаторов (карведилол, небиволол). | <ul style="list-style-type: none"> При развитии дисфункции ЛЖ/СН на фоне лечения противоопухолевую терапию следует приостановить. Вопрос о тактике дальнейшего ведения решается в зависимости от степени снижения и значения фракции выброса ЛЖ, наличия симптомов СН и времени выявления. Пациентам с дисфункцией ЛЖ, даже при отсутствии клинических проявлений, необходимо как можно раньше начинать стандартную терапию СН, согласно клиническим рекомендациям для общей популяции. Терапия включает диету (ограничение потребления соли, жидкости), режим физической активности, медикаментозные, хирургические, электрофизиологические, механические методы лечения, а также психологическую реабилитацию. Необходима консультация кардиолога. |

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Применение эналаприла в качестве средства вторичной профилактики при повышении уровня тропонина I на фоне терапии антрациклинами. • Дексразоксан (при его доступности) при метастатическом РМЖ, если кумулятивная доза доксорубицина составила более 300 мг/м² или эпирубицина – 540 мг/м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами. • Регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю не менее 20 мин.) при терапии антрациклинами. | |
|---|--|

Ишемическая болезнь сердца

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • До начала терапии всем больным должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ согласно рекомендациям для общей популяции. • У больных ИБС при отсутствии альтернативной терапии следует избегать продолжительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. • При предполагаемом высоком риске вазоконстрикции (фторпиримидины, таксаны) возможно профилактическое назначение нитратов и/или антагонистов кальция. • Перед началом терапии, ассоциированной с долгосрочной сосудистой токсичностью (препараты | <ul style="list-style-type: none"> • При развитии ишемии миокарда рекомендовано приостановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) при тщательном мониторинге. При планировании дальнейшего лечения необходима консультация кардиолога, тщательное обследование и коррекция терапии. • В случае вазоспазма возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактических мер и продолжительного ЭКГ мониторинга в день введения препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата. • При наличии симптомов и признаков острого коронарного синдрома (ИМ), нестабильной |
|--|--|

| | |
|---|---|
| <p>платины, блеомицин, интерферон альфа), возможно назначение антиагрегантов, статинов, ингибиторов АПФ и антагонистов кальция.</p> | <p>стенокардии, показана экстренная госпитализация в кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии. До приезда бригады скорой медицинской помощи показан прием ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при продолжающемся болевом синдроме – нитроглицерин сублингвально. Следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на ее фоне ИМ.</p> |
|---|---|

Артериальная гипертензия

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • До начала терапии необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ. • Рекомендовано изменение образа жизни и раннее фармакологическое лечение, для назначения/коррекции которого целесообразна консультация кардиолога/терапевта. | <ul style="list-style-type: none"> • Лечение АГ проводится согласно рекомендациям для общей популяции, целесообразно раннее назначение лекарственной терапии. • В качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF терапией, используют ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, телмисартан и др.) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин). • У пациентов с ИБС или риском развития дисфункции ЛЖ/СН также рекомендовано использование бета-адреноблокаторов (предпочтительно небиволол, карведилол). • Диуретики не следует использовать в качестве препаратов I линии для лечения АГ, индуцированной анти-VEGF терапией, в связи с повышением риска электролитных нарушений и удлинения интервала QTc. |
|--|--|

| | |
|---|---|
| | <p>Не рекомендовано совместное назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция дилтиазема и верапамила с анти-VEGF препаратами в связи с возможным межлекарственным взаимодействием.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вопрос об уменьшении дозы или приостановке противоопухолевой терапии рассматривают только при неконтролируемой или осложненной АГ. При достижении контроля АД терапия должна быть возобновлена при тщательным мониторинге. |
| Нарушения ритма и проводимости сердца | |
| <ul style="list-style-type: none"> • При увеличении длительности QTc >500 мс или более, чем на 60 мс от исходного значения следует временно прекратить противоопухолевое лечение и устранить возможные факторы предрасположенности (электролитные расстройства, брадикардию). Лечение может быть возобновлено в уменьшенной дозе после нормализации величины QTc. • При отсутствии альтернативного эффективного лечения для данного ЗНО следует продолжить лечение препаратом, удлинившим QTc, осуществляя более частый мониторинг ЭКГ, вплоть до постоянного с помощью прикроватного или носимого телемонитора. | <ul style="list-style-type: none"> • Лечение нарушений ритма и проводимости сердца проводится согласно рекомендациям для общей популяции, однако должно быть индивидуализировано и приниматься на основании ожидаемой продолжительности и качества жизни. • В случае возникновения пробежек желудочковой тахикардии типа «пируэт» следует назначить в/в инфузию 10 мл 25% раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей трансвенозной кардиостимуляции или в/в инфузии допамина или добутамина. В случае развития устойчивого пароксизма желудочковой тахикардии «пируэт» проводят электрическую кардиоверсию. • При возникновении фибрилляции / трепетания предсердий рекомендована консультация кардиолога. Решение о выборе тактики должно основываться на |

| | |
|---|--|
| | выраженности симптомов аритмии и выборе пациента. |
| Инсульт и тромбоэмболические осложнения | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Для оценки риска развития используется шкала CHA2DS2-VASc. Наличие ≥ 2 баллов является показанием к назначению антикоагулянтов. При наличии 1 балла у мужчин или 1 балла у женщин (если этот фактор не женский пол) возможно назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений. Последний определяется по наличию факторов риска на основании шкал риска кровотечений. | <ul style="list-style-type: none"> • В качестве антикоагулянтов могут рассматриваться низкомолекулярные гепарины (в краткосрочной и среднесрочной перспективе), варфарин или новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) при уровне тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$. |

Примечания. АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензин превращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЭКГ – электрокардиография.

Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

Лечение

Рекомендуемые варианты лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в острой стадии у онкологических больных представлены в табл. 32.

Таблица 32 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза

| Препараты | Дозы антикоагулянтов, п/к ¹⁻³ | Режимы введения |
|--|--|-----------------|
| Низкомолекулярные гепарины: - далтепарин натрия - надропарин кальция - надропарин кальция форте (фраксипарин форте) | - 100 МЕ/кг 2 раза в сутки - 200 МЕ/кг 1 раз в сутки - 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки | 30 дней |

| | | |
|----------------------|--|----------|
| - эноксапарин натрия | - 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 150 МЕ/кг 1 раз в сутки | |
| Гепарин натрия | - болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг/час до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы - внутривенно болюсно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки | 5–7 дней |
| Фондапаринукс натрия | 5–10 мг 1 раз в сутки | 5–9 дней |

1 – НМГ и гепарин натрия вводятся в дозе, соответствующей массе тела; при назначении гепарина натрия АЧТВ должно увеличиться в 1,5–2,5 раза от своего исходного уровня, после чего следует продолжить лечение с использованием АВК (варфарин под контролем МНО на уровне 2–3) или НМГ, причем через месяц дозу НМГ следует уменьшить до 75% от первоначальной. Следует учитывать наличие противопоказаний.

2 – У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <25–30 мл/мин) при назначении НМГ или гепарина натрия необходим мониторинг анти-Ха активности. НМГ далтепарин натрия безопасен при нарушении функции почек вследствие отсутствия биоаккумуляции и не требует коррекции профилактической дозы.

3 – При тромбоцитопении (<100×10⁹/л) дозу НМГ следует уменьшить, а при числе тромбоцитов менее 50×10⁹/л препарат отменить.

При рецидиве ВТЭО на фоне длительной терапии антагонистами витамина К (АВК) с МНО <2 рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия, низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или фондапаринукс натрия, а затем – АВК с поддержанием уровня МНО=2–3. При рецидиве ВТЭО у больного, длительно получающего АВК при значении МНО=2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (НМГ, гепарин натрия или фондапаринукс натрия) или 2) изменить дозу АВК с целью увеличения МНО до 3,5. При рецидиве ВТЭО у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25% или перевести больного на фондапаринукс натрия, или имплантировать кавафилтър в дополнение к лечению НМГ.

Лечение катетер-ассоциированного тромбоза рекомендуется проводить преимущественно НМГ. Длительность первоначального лечения антикоагулянтами должна составлять не менее 90 дней. Решение об удалении катетера принимается индивидуально. В большинстве случаев катетер приходится удалять.

У пациентов, которые отказываются от приема или имеют веские причины избегать применения НМГ, приемлемой альтернативой для лечения ТГВ/ТЭЛА могут быть прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) (табл. 33). Эффективность применения ПОАК для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в онкологии сопоставима с эффективностью НМГ, но частота кровотечений выше. ПОАК не рекомендуется применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус), с активаторами СYP3A4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб, циклоспорин, такролимус), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

Таблица 33 – Рекомендуемые прямые оральные антикоагулянты для лечения венозных тромбозных осложнений у онкологических больных

| Препарат | Способ введения и дозировка | | |
|---------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------------|
| | Острая фаза (5–7 дней) | Длительная терапия (3–6 мес.) | Продолженная профилактика (>6 мес.) |
| Апиксабан | По 10 мг 2 раза в сутки, 7 дней | По 5 мг 2 раза в сутки | По 2,5 мг 2 раза в сутки |
| Дабигатран этексилат | По 150 мг 2 раза в сутки; минимальная длительность приема – 5 дней | По 150 мг 2 раза в сутки | По 150 мг 2 раза в сутки |
| Ривароксабан ¹ | По 15 мг 2 раза в сутки, 21 день | По 20 мг 1 раз в сутки | По 20 мг 1 раз в сутки |

1 – Ривароксабан рекомендуется в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечений и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией.

Профилактика

Все стационарные онкологические больные являются кандидатами для антикоагулянтной профилактики ВТЭО при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Факт госпитализации повышает риск ВТЭО за счет снижения двигательной активности.

В процессе противоопухолевой терапии антитромботическая профилактика рекомендуется:

- больным множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном (табл. 34). Амбулаторным больным с множественной миеломой, имеющим не очень высокий риск ВТЭО, связанный с характером противоопухолевого лечения или наличием у больного дополнительных факторов риска ВТЭО, для профилактики рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту в дозе 81–325 мг/сутки;
- стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммунотерапию, при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска); используются НМГ или АВК (варфарин) (табл. 34);
- онкологическим больным, получающим лучевую терапию, при наличии дополнительных факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска); используются НМГ или АВК (варфарин) (табл. 34).

Таблица 34 – Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой терапии

| Препараты | Дозы антикоагулянтов, п/к ¹ | Режимы введения |
|--|---|---|
| Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия | 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3800-5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки | За 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии (в среднем 1-14 дней) и 1-2 дня после окончания каждого курса лечения |
| Антагонисты витамина К (варфарин) | Малые дозы (1,25–2,5 мг) под контролем МНО=1,5 внутрь | |

1 – Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. Антикоагулянтную профилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более при наличии дополнительных факторов риска под контролем коагулограммы (Д-димер, концентрация фибриногена). Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела <50 кг и высоком риске кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2800 МЕ анти-Ха активности, далтепарин натрия – в дозе 2500 МЕ анти-Ха активности, эноксапарин натрия – в дозе 2000 МЕ или 3000 МЕ анти-Ха активности.

В некоторых случаях онкологическим больным рекомендована установка агромбогенного кавафилтра в нижнюю полую вену в качестве меры профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) (табл. 35).

Таблица 35 – Показания и противопоказания для имплантации кавафилтра онкологическим больным

| Показания | Противопоказания |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов; • невозможность адекватной антикоагулянтной терапии (существующее кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения); • эмболоопасный тромб проксимальной локализации (в бедренной, подвздошной и нижней полой вене); • острый ТГВ нижних конечностей и таза перед хирургическим или лекарственным лечением; • наличие ТГВ нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания. | <ul style="list-style-type: none"> • септический тромбоз и эмболия, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен; при использовании кавафилтров нового поколения, которые не являются источником тромбообразования (не тромбируются), сепсис не является противопоказанием; • двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства; • распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше. |

Хирургическим больным, подвергшимся оперативному вмешательству продолжительностью более 30 мин, рекомендуется антитромботическая профилактика (табл. 36). Продолжительность профилактики различна: после лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакокопии продолжительностью более 30 мин длительность профилактики тромботических осложнений должна быть не менее 7–10 дней; после обширных оперативных вмешательств, особенно на органах брюшной полости и малого таза, а также при наличии дополнительных факторов риска, рекомендуемая длительность профилактики ВТЭО составляет 28 дней.

Таблица 36 – Антикоагулянты, рекомендуемые в послеоперационном периоде

| Препараты | Дозы антикоагулянтов, п/к ¹⁻³ | Режимы введения ⁴⁻⁵ |
|--|--|---|
| Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • надропарин кальция • эноксапарин натрия | 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3800-5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки | За 12 ч до операции и далее с первых суток послеоперационного периода |
| Гепарин натрия | болусно 5000 МЕ 3 раза в сутки | |
| Фондапаринукс натрия | 2,5 мг 1 раз в сутки | Через 6–24 ч после операции |

1 – Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела и дополнительных факторов риска; профилактика проводится под контролем коагулограммы; доза и эффективность антикоагулянтной профилактики определяется уровнем маркера внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера); при высоком уровне Д-димера (>2 мкг/мл) дозу антикоагулянта следует увеличить.

2 – У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.

3 – У пациентов с низкой массой тела дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза, а у лиц с массой тела больше 120 кг увеличить в 1,5 раза.

4 – При наличии дополнительных факторов риска профилактика тромботических осложнений может начинаться за 5–7 дней до операции.

5 – В раннем послеоперационном периоде необходимо учитывать риск развития кровотечения. Начинать антитромботическую профилактику возможно с 2–3 суток после операции.

Коррекция гепатотоксичности противоопухолевой терапии

Частным случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени (ЛПП) – повреждение, вызванное приемом лекарственных препаратов. Клинические проявления ЛПП могут быть представлены как острым, так и хроническим поражением печени, а по тяжести варьировать от бессимптомного повышения печеночных аминотрансфераз до развития фульминантной печеночной недостаточности (ФПН).

Для оценки тяжести ЛПП и прогноза заболевания могут использоваться критерии тяжести гепатотоксичности группы по изучению

лекарственно-индуцированных поражений печени Национального института здоровья (NIH DILI network), основанные на анализе показателей АЛТ, ЩФ, общего билирубина и МНО. В таблице 37 представлены наиболее распространенные варианты ЛПП при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Таблица 37 – Частота развития ЛПП при использовании основных противоопухолевых препаратов

| Класс препаратов | Препарат | Повышение АСТ/АЛТ | Другие признаки гепатотоксичности |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------|---|
| Антиметаболиты | 5-фторурацил | 70% случаев | – |
| | Капецитабин | >5 ВГН в <1% случаев | Умеренное повышение билирубина >40 |
| | Гемцитабин | 30–70% случаев | АЛТ > 5 ВГН в 5–12% случаев Повышение билирубина, ЩФ – редко |
| | Метотрексат | 15–50% случаев | |
| | Пеметрексед | 30–60% случаев | Повышение билирубина, ЩФ – редко |
| Алкилирующие агенты | Циклофосфамид | 70% случаев | – |
| | Ифосфамид | Умеренное | – |
| | Оксалиплатин | Умеренное | – |
| | Цисплатин | Небольшое | – |
| | Карбоплатин | 30% случаев | – |
| | Дакарбазин | Умеренное | – |
| Противоопухолевые антибиотики | Доксорубицин, эпирубицин | 40% случаев | – |
| | Блеомицин | 10-30% случаев | – |
| Препараты, воздействующие на тубулин | Винкаалкалоиды | 5–10% случаев | – |
| | Трабектедин | 40% случаев | – |

| | | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Таксаны | Паклитаксел | 7–26% случаев | – |
| | Доцетаксел | Умеренное | – |
| Ингибиторы топоизомеразы | Иринотекан | 15% случаев в комбинации с другими препаратами, выраженное – в 1–4% случаев | – |
| | Топотекан | > 15% случаев, выраженное – в 1–4% случаев | – |
| | Этопозид | 5–10% случаев в комбинации с другими препаратами | – |
| Моноклональные антитела | Ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб | – | Отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести, вплоть до ФПН |
| | Бевацизумаб | – | Возможность протективного эффекта |
| (Мульти)киназные ингибиторы | Эрлотиниб | Умеренное, >5 ВГН в >10% случаев | – |
| | Гефитиниб | 9–13% случаев, >5 ВГН в 2–4% случаев | – |
| | Лапатиниб | 5–15% случаев, >5 ВГН - редко | – |
| | Сорафениб | Умеренное, >5 ВГН в 1–3% случаев | – |
| | Пазопаниб | >50% случаев, >5 ВГН в >8% случаев | Увеличение уровня общего билирубина |

| | | | |
|------------------------|-------------|---------------------------------------|--|
| | | | в 30% случаев. Комбинация увеличения уровня общего билирубина и АЛТ в 1–2% случаев |
| | Сунитиниб | > 40% случаев, >5 ВГН в >2–3% случаев | – |
| | Регорафениб | 39–45% случаев, >5 ВГН в 3–6% случаев | Редко – гипераммониемия и развитие печеночной энцефалопатии |
| | Вемурафениб | 30% случаев, >5 ВГН в 3% случаев | – |
| Гормональные препараты | Тамоксифен | – | Развитие неалкогольной жировой болезни печени в 40% случаев к 1 году применения |
| | Абиратерон | – | Отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести |

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы

Лечение проводится в соответствии с действующими рекомендациями и должно учитывать онкологический статус пациента. Общие рекомендации по ведению пациентов с развитием ЛПП на фоне проводимой химиотерапии базируются на критериях тяжести гепатотоксичности Национального института рака США. Может потребоваться коррекция дозы противоопухолевого препарата с низким терапевтическим индексом и/или, если препарат метаболизируется при участии CYP3A4/5, активность которого снижается при хронических заболеваниях печени. Наиболее сложной проблемой является возможность

противоопухолевого лечения при нарушении белково-синтетической и детоксикационной функций печени. При наличии исходной печеночной недостаточности назначение определенных химиотерапевтических агентов может потребовать коррекцию их дозы.

Чаще всего для коррекции ЛПП, индуцированном противоопухолевыми препаратами, используют S-аденозилметионин (SAMe). Назначение SAMe в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг в сутки показало наибольшую эффективность. Общая длительность терапии зависит от динамики биохимических показателей и может составлять 3–6 месяцев. Эффективность терапии SAMe оценивается по степени снижения уровня печеночных аминотрансфераз. При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение SAMe с препаратами урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приема до разрешения холестаза.

Развитие ЛПП при иммунотерапии онкологии с использованием селективных моноклональных антител, блокирующих «контрольные точки» иммунного ответа, обычно протекают по типу бессимптомного повышения уровня печеночных аминотрансфераз и общего билирубина. Симптомы обычно отмечаются на 6–14 неделе с начала лечения ингибиторами контрольных точек и иногда сопровождаются повышением температуры тела. Частота развития ЛПП зависит от дозировки назначаемых препаратов и варьирует от 5 до 30%.

Профилактика и лечение патологии костной ткани с использованием остеомодифицирующих агентов

К патологии костной ткани у онкологических больных относят потерю костной массы (остеопороз) на фоне противоопухолевой лекарственной терапии и метастазы в костях при распространенном опухолевом процессе.

Основой успешного лечения больных с метастазами в костях является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. Применение остеомодифицирующих агентов (ОМА), таких как бисфосфонаты и моноклональные антитела (деносумаб), для лечения больных с костными метастазами является средством поддерживающей терапии, дополнением к основному лечению.

Бисфосфонаты в настоящее время входят в стандарт лечения метастазов в костях, остеопороза, гиперкальциемии при различных ЗНО.

Одним из противопоказаний для применения бисфосфонатов является выраженное нарушение почек (клиренс креатинина 30 мкмоль/л и менее). Максимальной активностью среди них, по данным непрямого сравнения, обладает золедроновая кислота.

К моноклональным антителам относится деносумаб. Он достоверно снижает риск развития костных осложнений на 17% при всех типах опухолей, значимо уменьшает болевой синдром. Также является препаратом патогенетической терапии при лечении гигантоклеточной опухоли кости (остеокластобластомы) у взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом.

Основные режимы применения ОМА при метастатическом поражении костей, гиперкальциемии и остеопорозе у онкологических пациентов представлены в табл. 38.

Таблица 38 – Основные режимы применения ОМА у онкологических пациентов

| Препарат | Доза и режим введения |
|--|--|
| При метастатическом поражении костей | |
| Деносумаб | Подкожно 120 мг (1,7 мл) каждые 4 недели |
| Золедроновая кислота | В/в инфузия 4 мг в течение не менее 15 мин каждые 4 недели. После 9–12 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в дозе 4 мг. |
| Памидроновая кислота | В/в инфузия 90 мг в течение 2–4 ч каждые 4 недели |
| Ибандроновая кислота | В/в инфузия 6 мг 1–2 ч каждые 4 недели внутрь - 50 мг 1 раз в сутки |
| Клодроновая кислота (при остеолитических очагах) | В/в инфузия 1500 мг >4 ч каждые 4 недели. Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет. |
| При гиперкальциемии и остеопорозе | |
| Ибандроновая кислота | При тяжелой гиперкальциемии (≥ 3 ммоль/л) однократно вводят 4 мг. При умеренной гиперкальциемии (< 3 ммоль/л) показано введение 2 мг препарата. Препарат используется в виде 1–2-часовых в/в инфузий. |

| | |
|----------------------|---|
| | С целью лечения остеопороза ибандронат применяют в дозе 150 мг 1 раз в месяц. |
| Золедроновая кислота | 4 мг в виде однократной в/в инфузии в течение не менее 15 мин. С целью лечения остеопороза - 4 мг в/в капельно 1 раз в 6 месяцев. Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы, адекватная гидратация либо перевод на терапию деносумабом. |
| Клодроновая кислота | При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч ежедневно (не более 7 дней подряд) или по 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч. |
| Деносумаб | С целью профилактики и лечения остеопороза: 60 мг подкожно 1 раз 6 месяцев |

Коррекция нефротоксичности противоопухолевых препаратов

Ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности (ПН), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), синдрома Фанкони, почечного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлеченные в опухолевый процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. При ХТ больных онкологическими заболеваниями, ассоциированными с поражением почек или с ПН, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от уровня креатинина в крови. Если больной находится на гемодиализе, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора. Эти рекомендации основаны на прямой токсичности препарата и снижении клиренса креатинина.

Список противоопухолевых препаратов, обладающих нефротоксическим действием, приведен в табл. 39.

Таблица 39 – Препараты, обладающие нефротоксическим действием

| Группа | Лекарственные препараты |
|------------------------|---|
| Алкилирующие препараты | <ul style="list-style-type: none"> • соединения платины (цисплатин, карбоплатин) • хлорэтиламины (циклофосфамид и др.) • производные нитрозомочевина (кармустин, ломустин и др.) |

| | |
|-------------------------------|--|
| Антиметаболиты | <ul style="list-style-type: none"> • антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат) • антагонисты пиримидина (цитарабин, гемцитабин) • ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина) |
| Противоопухолевые антибиотики | <ul style="list-style-type: none"> • антрациклины (доксорубин) • прочие противоопухолевые антибиотики (митомин С) |
| Ингибиторы ангиогенеза | <ul style="list-style-type: none"> • бевацизумаб |

Основные варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами, и сопровождающиеся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса, представлены в табл. 40.

Таблица 40 – Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами

| Преимущественные зоны (локализация) поражения почки | Вариант нефропатии (заболевания или синдрома) | Лекарственный препарат |
|---|--|--|
| Гломерулопатии | Болезнь минимальных изменений | ИФН, бисфосфонаты (памидронат) |
| | Очаговый (фокальный, очаговый и сегментарный) гломерулосклероз | ИФН, бисфосфонаты (памидронат, золедронат) |
| Тубуло-интерстициальные нефропатии | Острый тубулярный (канальцевый) некроз | Цисплатин, бисфосфонаты (золедронат), ифосфамид, иматиниб, пеметрексед |
| | Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, острый) | Сорафениб, сунитиниб |
| | Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, хронический) | Метотрексат |
| Тубулопатии | Фанкони-подобный синдром редко | Цисплатин, ифосфамид, 5-азациитидин, |

| | | |
|--|---|---|
| | сопровождается почечным канальцевым ацидозом проксимального типа) | иматиниб, пеметрексед |
| | Сольтертяющая почка с развитием тяжелой гипонатриемии | Цисплатин, 5-азацитидин |
| | Нефрогенный несахарный диабет | Ифосфамид и пеметрексед |
| | Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона | Циклофосфамид, винкристин |
| | Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомагниемии | Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб |
| Поражение мелких кровеносных сосудов почек | «Синдром капиллярной утечки» | Интерлейкин 2 |
| | Тромботическая микроангиопатия (почек) | Бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназы, гемцитабин, цисплатин, митомицин С, интерферон |

Информация о нефротоксичности некоторых лекарственных препаратов и методах ее профилактики и лечения у онкологических больных представлена в табл. 41.

Таблица 41 – Нефротоксичность некоторых лекарственных препаратов, методы ее профилактики и лечения

| Зависимость от дозы | Симптомы | Профилактика | Лечение |
|---|---|--|--|
| Цисплатин | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² не вызывает ПН. • При суммарной курсовой дозе более 850 мг развивается ПН вследствие повреждения клубочков и проксимальных отделов канальцев. Симптомы поражения клубочков появляются на 3–5-й дни после введения препарата. | <ul style="list-style-type: none"> • В течение первых 4 мес. монотерапии и при комбинации цисплатина с блеомицином и винкристином возможны симптомы ГУС. • Возможны электролитные нарушения: гипонатриемия (в результате недостаточной секреции антидиуретического гормона); гипермагнийурия и параллельное снижение концентрации магния в крови; гипокальциемия и гипокальциемия. Индуцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более. • Функция почек восстанавливается на 2–4-й неделе, в некоторых случаях – через несколько месяцев после отмены препарата. | <ul style="list-style-type: none"> • Разделить суммарную дозу цисплатина на 5 дней, общая доза (за 5 дней) не должна превышать 120 мг/м². • Обеспечить гидратацию в период введения препарата: гидратация должна быть начата за 12–24 ч (лучше – за 3 ч) до начала введения цисплатина из расчета 0,5–1,5–2,0 л/м² 0,9% раствора NaCl; объем рассчитывается индивидуально. • Проводить мониторинг мочевого диуреза: при задержке жидкости более 1 л назначить маннитол до введения цисплатина, при этом СКФ должна составить 125 мл/мин. При применении цисплатина в дозе более 60 мг/м² введение маннитола в дозе 8 г/м² | <ul style="list-style-type: none"> • Не существует эффективных методов лечения повреждения почек, вызванного цисплатином. |

| | | | |
|-------------------|--|--|---|
| | | обязательно, диурез должен составлять не менее 250 мл за 30 мин. • Назначить нефропротекторы (амифостин и тиофосфат) для снижения риска осложнения. Амифостин и тиофосфат уничтожают свободные радикалы и связываются с цисплатином; амифостин ингибирует про-апоптоз в клетках канальцев и защищает их от повреждающего действия цисплатина. | |
| Гемцитабин | | | |
| | Повышение АД, дисфункция печени и почек, развитие гемолитической анемии, тромбоцитопении и ГУС в 2,5% случаях. | Для оценки функционального состояния почек до начала лечения целесообразно определение СКФ, в процессе лечения необходима гидратация сбалансированными электролитными растворами из расчета 30–40 мл/кг/сут. | Гемодиализ позволяет снизить концентрацию препарата в крови и восстановить или улучшить функцию |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | | | почек, но в 25% случаев отмечается прогрессирующее ПН до терминальной стадии. |
| Метотрексат | | | |
| • Нефротоксичность зависит от дозы препарата и скорости элиминации. • При введении в больших дозах (1 г/м ²) в условиях кислой реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев, и через 1–2 дня развивается кристалл-индуцированная неолитическая и прортеинурическая ПН. • При наличии у пациента мутации гена SLCO1B1 выведение метотрексата задерживается. | • Гипокалиемический ацидоз и гипокальциурия, токсическое поражение печени, миелодепрессия. • Экстраренальные осложнения могут наблюдаться в течение в среднем 7 дней после введения метотрексата. | • Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах (2–15 г/м ²) сочетается с гипергидратацией (до 2 л в сутки) сбалансированными электролитными растворами в дозе 40–60 мл/кг/сут. и подщелачивание мочи введением гидрокарбоната натрия. Для этого в/в (капельно) вводят смесь из 40 мл 4,2% раствора NaHCO ₃ и 400–800 мл раствора NaCl накануне, в день лечения и в следующие 2–3 дня. • Назначить «пеглевые» диуретики; | • При проведении активной гидратации и защелачивании мочи токсичность метотрексата может быть уменьшена на 15%. • Экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимидина в дозе 8 г/м ² /сут., |

| | | | |
|--|--|--|---|
| <p>• При высокой концентрации метотрексата в крови ($1-12 \text{ г/м}^2$) в 47% случаях СКФ снижается почти в два раза.</p> | | <p>• При назначении высоких доз метотрексата ($2-15 \text{ г/м}^2$) необходимо в/в введение лейковорина в дозе от 100 до 1000 мг/м^2 каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата;</p> <p>• При сохранении высокой концентрации метотрексата в крови показано проведение высокопоточного гемодиализа или гемо(диа)фильтрации с расчетом индивидуального клиренса, в зависимости от уровня сывороточного метотрексата. При проведении экстракорпоральной гемокоррекции уровень метотрексата уменьшается в среднем на 75% (в пределах 42-94%);</p> <p>• Мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения.</p> | <p>позволяют значительно снизить системную и нефрооксичность.</p> |
|--|--|--|---|

| Доксорубинин | | | |
|--|--|--|--|
| <p>Обладает значительной кардиотоксичностью, особенно при суммарной дозе 560 мг/м^2. Снижение сердечного выброса приводит к развитию преренальной ПН, которая может проявиться в сроки от 1 до 6 мес. после последнего введения препаратов.</p> | <p>Антрациклиновая нефропатия характеризуется ранними поврежденными клубочков и отсроченными повреждениями канальцев. Клубочковые и особенно канальцевые изменения возникают вследствие повреждения митохондрий, т.к. выявлено снижение соотношения цитохрома С и оксидаз подтипов I и IV.</p> | <p>В качестве профилактики нефропатии, помимо соблюдения кумулятивной дозы и кардиопротективной терапии, показана инфузионная терапия 0,9% раствором NaCl в дозе $20-30 \text{ мл/кг/сут.}$ в течение 5–7 дней, т.к. препарат частично (около 5–12% в течение 5 дней) выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов.</p> | <p>Специализированное лечение не разработано</p> |
| Митомицин С | | | |
| <p>При достижении кумулятивной дозы $40-60 \text{ мг/м}^2$ за период лечения на 4–8-й неделе после введения последней дозы препарата может развиваться ГУС, имеющий неблагоприятный прогноз. Большинство больных с подобным осложнением в течение 4 месяцев умирают от почечной или</p> | <p>Азотемия, анемия, повышение активности ЛДГ и тромбоцитопения</p> | <p>Меры специальной профилактики неизвестны</p> | <p>При развитии тяжелой формы ГУС больной должен находиться под наблюдением нефролога, стационар должен располагать возможностью</p> |

| | | | |
|--|--|---|---|
| дыхательной недостаточности. | | | выполнения заместительной почечной терапией. |
| Ифосфамид | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Нетоксичная доза препарата не установлена. • Токсической кумулятивной дозой препарата является 60–72 г/м² за период лечения. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом и при наличии сопутствующего заболевания почек. • При комбинации ифосфамида с аллопуринолом или сульфинпиразоном повышается концентрация мочевой кислоты в крови, что увеличивает риск нефропатии и усиливает миелотоксическое действие препарата. | <ul style="list-style-type: none"> • Ифосфамид повреждает проксимальный отдел канальцев, вызывает делецию митохондриальной ДНК и ингибирует окислительного фосфорилирования, что проявляется вторичным синдромом Фанкони. • Метаболит ифосфамида акролеин оказывает повреждающее действие на эпителий мочевыводящих путей и вызывает развитие геморрагического цистита. • У большинства больных, получавших ифосфамид, развивается умеренная тубулопатия, которая проявляется переходящей ферментопатией и временным повышением экскреции | <ul style="list-style-type: none"> • Для предотвращения нефротоксичности препарата и развития геморрагического цистита необходимо: <ul style="list-style-type: none"> • введение физ. раствора из расчета 25–30 мл/кг/сут. до введения ифосфамида; • в период введения ифосфамида необходимо назначение месны. Разовая доза месны для взрослых составляет 20% от дозы цитостатика, 1-е введение проводят одновременно с первым введением ифосфамида, 2-е и 3-е – через 4 и 8 ч после 1-го. При непрерывной инфузии (24 ч) ифосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем – | <ul style="list-style-type: none"> • При появлении симптомов токсического поражения почек следует прекратить введение препарата. |

| | | | |
|---|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Возможны повреждения дистальных отделов канальцев, приводящие к почечному диабету. • В 18–28% случаях при лечении ифосфамидом развивается ОПН и ХПН. | <ul style="list-style-type: none"> • Для профилактики гипонатриемии перед введением циклофосфамида рекомендуется провести инфузию физ. раствора из расчета 25–30 мл / кг / сут. • При непрерывной инфузии (24 ч) циклофосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем – в дозе 100% от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика | <ul style="list-style-type: none"> • Для профилактики гипонатриемии обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, примерно через 24 ч. |
| Циклофосфамид | | | |
| В отличие от ифосфамида прямая нефротоксичность циклофосфамида не описана | <ul style="list-style-type: none"> • Может вызывать геморрагический цистит и гипонатриемия из-за нарушения экскреции почками воды. | <ul style="list-style-type: none"> • Для профилактики гипонатриемии перед введением циклофосфамида рекомендуется провести инфузию физ. раствора из расчета 25–30 мл / кг / сут. • При непрерывной инфузии (24 ч) циклофосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем – в дозе 100% от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика | <ul style="list-style-type: none"> • Для профилактики гипонатриемии обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, примерно через 24 ч. |

| | | | |
|--|---|--|---|
| | | введение месны продолжают еще 6–12 ч в той же дозе. | |
| Бисфосфонаты | | | |
| Памидронаг вводят по 30 мг в течение 3 дней; с осторожностью применять у больных, находящихся на гемодиализе | <ul style="list-style-type: none"> Памидронаг может вызывать локальный сегментарный склероз и сегментарный гломерулосклероз, клинически проявляющийся НС и ПН. В 2–10% случаев развивается острый канальцевый некроз. У 9–15% пациентов, получающих золедроновую кислоту, отмечается развитие дисфункции почек с повышением уровня креатинина и развитием ОПН | <ul style="list-style-type: none"> При назначении бисфосфонатов у больных с распространяющимся опухолевым процессом или после длительной терапии НПВС возрастает риск их нефротоксичности. При в/в введении бисфосфонатов необходимо мониторирование функции почек. Не следует назначать золедроновую кислоту при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. | <ul style="list-style-type: none"> При ухудшении функции почек лечение прерывается. После восстановления функции почек при повторных курсах дозу препаратов следует снизить на 10% или назначить препарат в минимальной дозе. |

| | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|
| | | | |
| Бевацизумаб | | | |
| Потенциально нетоксичный препарат | <ul style="list-style-type: none"> При применении препарата отмечено увеличение частоты повышения АД и протеинурии. Описаны случаи развития тромботической микроангиопатии и гломерулопатии с минимальными изменениями, клинически проявляющиеся НС и ОПН. | <ul style="list-style-type: none"> При приеме бевацизумаба необходимо мониторирование АД и протеинурии. Гипертензию можно скорректировать назначением стандартных гипотензивных препаратов, но в случае гипертонического криза следует прервать терапию. Обычно протеинурия незначительная, но при развитии НС следует прервать терапию. | <ul style="list-style-type: none"> При развитии тромботической микроангиопатии и гломерулопатии рекомендуется прервать противопухолевое лечение и назначить комплексную терапию, включающую высокие дозы ГКС (1-2 мг/кг/сут.), введение свежезамороженной плазмы, плазмаферез и др. под наблюдением нефролога. |

| Кармустин, ломустин, стрептозотоцин и семустин | | |
|--|---|--|
| Нефротоксичность семустина реализуется при достижении суммарной курсовой дозы 1200 мг/м ² . | <ul style="list-style-type: none"> • Применение семустина в высоких дозах приводит к прогрессирующему снижению функции почек и выраженной ПН через 3–5 лет. Характерным морфологическим признаком поражения почек является гломерулярный склероз в сочетании с фиброзом. • У 65–75 % больных, длительно получавших стрептозотоцин, также могут наблюдаться признаки нефротоксичности: сначала протеинурия, затем появляются признаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия, урикозурия и бикарбонатурия. | <p>Меры профилактики не разраб-отаны.</p> <p>При появлении симптомов следует отменить препарат. Симптомы поражения почек могут сохраняться примерно 2–3 нед.</p> |
| Гидроксимочевина | | |
| Симптомы нефротоксичности развиваются чаще при увеличении дозы пре- | Иногда на фоне лечения гидроксимочевиной отмечено появление протеинурии, | Меры профилактики не разраб-отаны. |

| парага выше 600 мг / м ² . | гематурии, лейкоцитурии, умеренное снижение клиренса креатинина либо повышение содержания мочевины в крови. | нефротоксичности следует уменьшить дозу или отменить препарат. |
|---------------------------------------|---|--|
| Флударабин | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Описаны случаи развития ПН вследствие синдрома лизиса опухоли. Лабораторные критерии: гиперурикемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия, клинические: ОПН, судорожный синдром, нарушение ритма сердца вплоть до внезапной смерти. • Отмечено снижение почечной функции в виде протеинурии, увеличения креатинина. | <p>При развитии ОПН, уремии с тяжелыми электролитными нарушениями следует начать гемодиализ как можно скорее.</p> <p>С целью профилактики синдрома лизиса опухоли необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обеспечить хороший венозный доступ и постоянный кардиомониторинг; • проводить гидратацию в объеме не менее 2 л / м² / сут., что позволит увеличить диурез и выведение мочевого кислоты и фосфатов; гидратация должна начинаться за 24–48 ч до ХТ и продолжаться еще 48–72 ч после её завершения; • назначить аллопуринол или бензбромарон в дозе 300 мг / м² / сут. за 2–3 дня до начала ХТ и в период ХТ. |

Прим. ГУС – гемолитико-уремический синдром; НС – нефротический синдром; ОПН – острая почечная недостаточность; ПН – почечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Лечение дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции (табл. 42): акнеподобная сыпь, ксероз / трещины кожи, изменения ногтей, изменения и выпадение волос, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС). Некоторые из них часто сопровождаются зудом и болью, значительно снижающим качество жизни пациентов.

Кожную токсичность вызывают многие таргетные препараты. Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), что связано с угнетением физиологических сигналов данного рецептора в коже. Так, частота возникновения акнеподобной сыпи составляет: для цетуксимаба и панитумумаба – 70-90%, афатиниб – 89%, эрлотиниб – 49-80%, гефитиниб – 37-66%, вандетаниб – 46%, лапатиниб – 28-45%. Причем для цетуксимаба и эрлотиниба выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести процесса и общей выживаемостью больных.

Также кожную токсичность могут вызывать ряд противоопухолевых химиопрепаратов. Так, частота возникновения ЛПС составляет: липосомальный доксорубин – 75%, капецитабин и регорафениб – 60%, сорафениб – 34–48%, доцетаксел, сунитиниб и длительно фторурацил – 35–37%, цитарабин – 14–33%, акситиниб – 29%, вемурафениб – 19–28%, цетуксимаб+FOLFIRI – 18%, афлиберцепт+FOLFIRI – 11%. Менее часто ЛПС возникает при назначении таких препаратов как паклитаксел, метотрексат, циклофосфамид, цисплатин, этопозид, винорелбин, иринотекан, эпирубицин.

Большинство цитостатических препаратов приводят также к алопеции.

Таблица 42 – Виды дерматологических реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

| Дерматологическая реакция | Группа препаратов / препарат | Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии | Профилактика и лечение |
|---------------------------|------------------------------|---|------------------------|
| Акнеподобная сыпь | Ингибиторы EGFR | 2–3 недели | Да |
| Ксероз / Трещины кожи | Ингибиторы EGFR | 5 и более недель | Да |

| | | | |
|--|--|------------------|--|
| Изменения ногтей: паронихия | Ингибиторы EGFR | 5 и более недель | Да |
| Изменение ногтей: онихолизис | Химиопрепараты (доцетаксел) | 6 и более недель | Нет |
| Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз | Ингибиторы EGFR | 5 и более недель | Тримминг, химическая или лазерная эпиляция |
| Алопеция | Химиопрепараты | 2–4 недели | Нет |
| Ладонно-подошвенный синдром | Ингибиторы EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, BRAF-ингибиторы; химиопрепараты (капецитабин, липосомальный доксорубин и др.) | | Да |

Наиболее распространённым нежелательным явлением при применении ингибиторов EGFR, ингибиторов тирозинкиназы, BRAF-ингибиторов является акнеподобная сыпь. При назначении ингибиторов EGFR сыпь развивается первой (в первые 2–3 недели терапии) и часто сопровождается зудом. После 2–4 месяцев терапии интенсивность сыпи обычно уменьшается, и ведущими симптомами становятся паронихии, трещины кожи, ксероз (сухость) кожи и связанный с ней зуд. При прекращении терапии сыпь полностью исчезает через 4–6 недель, не оставляя рубцов.

Степень выраженности акнеподобной сыпи (от 1 до 4 степени) классифицируют согласно NCI–CTCAE V.4.03. Если на фоне терапии ингибиторами EGFR при должной профилактике развивается сыпь 1–2 степени, то следует продолжить терапию и использование увлажняющих и солнцезащитных средств, прекратить использование гидрокортизона наружно и назначить терапию местным антибактериальным

средством (табл. 44). При появлении сыпи 3–4 степени следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 1–2 степени, продолжить профилактическую терапию и назначить терапию местным антибактериальным средством и доксициклином (табл. 44). Показана консультация дерматолога. В отдельных случаях можно не прерывать терапию ингибитором EGFR при сыпи 3 степени, если она не сопровождается значимыми симптомами.

Если у пациента на фоне сыпи развиваются фурункулы или карбункулы, рекомендованы консультация хирурга, системная и местная антибиотикотерапия, солевые компрессы.

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR после 5 недель приёма препарата. Для профилактики до начала терапии целесообразно выполнение необрезного маникюра и педикюра. Для лечения паронихии используется местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь, крем гидрокортизон + неомицин + натамицин для ежедневного использования; системная терапия доксициклином; симптоматическая терапия с применением НПВП (табл. 44). При нагноении, выраженной симптоматике рекомендована консультация хирурга.

ЛПС или ладонно-подошвенная эритродизестезия – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов. Химиопрепараты вызывают ЛПС за счёт токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию ладоней и стоп. Таргетные препараты вызывают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего давления.

Оценка степени выраженности ЛПС основывается на том, насколько данное осложнение нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента. При ЛПС 1 степени терапия может быть продолжена, при ЛПС 2–3 степени необходимо прервать приём препарата до снижения ЛПС до 1 степени. Медикаментозная терапия назначается в зависимости от степени выраженности ЛПС (табл. 44).

Рекомендуемые профилактические меры и варианты медикаментозной терапии наиболее распространенных и жизнеугрожающих кожных осложнений представлены в табл. 43 и 44.

Таблица 43 – Рекомендуемые меры медикаментозной профилактики дерматологических осложнений

| Тип осложнения | Категория средств | Препарат | Способ применения |
|--|--|--|---|
| Акнеподобная сыпь, сухость кожи, трещины кожи, паронихии | Увлажняющий крем | - | Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно |
| | Кортикостероид для местного применения | Гидрокортизоновая мазь 1% | Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20% поверхности тела) |
| | Солнцезащитный крем | Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 20, PPD > 1 / 3 SPF | Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень |
| ЛПС | Увлажняющий крем | - | Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном) |
| | Другие средства | Пантенол 5%, 9% | Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном) |
| | | Антиоксидантная гель-плёнка при проведении химиотерапии | Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день |
| | Кератолитический крем | Мочевина крем 10%; Мочевина крем 2–5% | Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день |

Таблица 44 – Рекомендуемые варианты медикаментозного лечения дерматологических осложнений

| Тип осложнения | Категория средств | Препарат | Способ применения |
|--|--|--|---|
| Сыпь всех степеней при выраженном отёке и зуде | Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина | Пимекролимус крем 1% Такролимус мазь 1% | При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день |
| | Топический кортикостероид + антибактериальное вещество | Бетаметазон + флуцидодовая кислота | При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день |
| Выраженный зуд | Кортикостероид для системного применения | Бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,0053 г бетаметазона динатрия фосфата) | 1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR |
| Сыпь 1–2 степени | Местные антибактериальные средства | Метронидазол крем 1% | Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день |
| | | Клиндамицин гель для наружного применения (в 1 г геля – 10 мг клиндамицина) | Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в сутки |
| | | Эритромицин и ацетат цинка (порошок в комп. с растворителем) | Раствор наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2 раза в сутки |
| | | Бензоила пероксид гель 2,5%, 5%, 10% | Тонкий слой 2,5-5% геля наносится на поражённые участки кожи 1 раз в сутки в течение |

| | | | |
|------------------|--|--|--|
| | | | 2–3 недели. Затем переходят на 10% гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений |
| Сыпь 3–4 степени | Местные антибактериальные средства | Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г | Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца |
| | | Бацитрацин и неомицин мазь 250 5000 ЕД бацитрацина в 1 г | Наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней |
| Трещины кожи | Системные антибактериальные средства | Мулироцин мазь 2% | Наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней |
| | | Доксициклин капсулы 100 мг | По 1 капсуле внутрь 2 раза в сутки |
| Паронихии | Местные антисептические средства | Пантенол 5%, 9% | Наносить на трещины кожи 2 раза в день можно под окклюзионную повязку |
| | | Хлоргексидин раствор 0,05% | Наружно 2–3 раза в день |
| Паронихии | Кортикостероид для местного применения | Гидрокортизоновая мазь 1% | Местно |
| | | Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем | Местно |
| | | Хлоргексидин раствор 0,05% | Наружно 2–3 раза в день |

| | | | | |
|--------------------|---|---|--|---|
| | | | Нитрат серебра (карандаш медицинский) | Точечно на поражённый участок 1 раз в день |
| ЛПС 1-й степени | Кератолитический крем | Мочевина крем 10%; | Мочевина крем 2–5%; | Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день |
| | | Крем с мочевиной, молочной и гликолевой кислотами | | |
| | Другие средства | Антиоксидантная гель-плёнка при проведении химиотерапии | | Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день |
| | | Местные антисептические средства | Салициловая мазь 2% Пантенол 5%, 9% | 2 раза в день в виде компрессов 2 раза в день |
| ЛПС 2-й степени | Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии | Гидрокортизон на 17-бугират | | 2 раза в день на воспалённые участки |
| | | Клобетазона бугират мазь 0,05% или крем 0,05% Флуометазона пивалат мазь или крем (1 г крема или мази – 0,0002 г флуометазона пивалата) | | Применять 1–2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней) |

| | | | | |
|--------------------|------------------------------------|--|--|---|
| ЛПС 3-й степени | Кортикостероид в комбинациях | Комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и / или антимикотический компонент) | | 2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней) |
| | | Фиксированная комбинация бетаметазон + кальцитриол | | 2 раза в день на воспалённые участки |
| | Местные антибактериальные средства | Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г | | 2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней) |
| | | Бетаметазон + фузидовая кислота Гидрокортизон + неомицин + натамицин | | |
| Местный анестетик | Лидокаин гель 5% | | Для обезболивания 1–2 г на воспалённые участки 2 раза в день | |

Редукцию доз ингибиторов EGFR и химиопрепаратов при возобновлении терапии после коррекции дерматологических осложнений следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.

Коррекция фебрильной нейтропении у онкологических пациентов

Основным и самым ранним проявлением активности инфекции у больных с нейтропенией является лихорадка. Сочетание лихорадки со снижением количества нейтрофилов носит термин фебрильной нейтропении (ФН). Ряд режимов стандартной химиотерапии сопровождаются развитием ФН с тяжёлыми осложнениями (септический шок, смерть). Комбинирование таргетных препаратов с цитостатиками повышает риск развития ФН.

Таблица 45 – Режимы химиотерапии с высоким (>20 %) риском развития фебрильной нейтропении

| Нозология | Режим |
|---------------------|--|
| Рак мочевого пузыря | Метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин Паклитаксел, цисплатин |
| Рак молочной железы | Дозо-уплотненные режимы (доксорубицин, циклофосфамид / паклитаксел 1 раз в 2 нед.) |
| Рак шейки матки | Паклитаксел, цисплатин |
| НМРЛ | Доцетаксел, карбоплатин |
| МРЛ | Циклофосфамид, доксорубицин, этопозид |
| Саркомы | Доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин |
| Рак яичников | Топотекан 1,5 мг/м ² (1–5-й дни) |
| Опухоли яичка | Этопозид, ифосфамид (+месна), цисплатин |
| Рак головы и шеи | Паклитаксел, ифосфамид, цисплатин |
| Рак желудка | Доцетаксел, фторурацил, цисплатин |

Ряд факторов с большой долей вероятности ведут к развитию инфекционных осложнений у больных с ФН (высокий риск). Возникновение симптомокомплекса ФН является прямым основанием для проведения ряда диагностических процедур и немедленного (в течение 1 ч) назначения противомикробной терапии (табл. 46). Диагностические

процедуры должны быть проведены до назначения лечения, т.е. практически сразу после выявления ФН.

Таблица 46 – Антибиотикотерапия инфекционных осложнений и фебрильной нейтропении

| Базовая терапия | Дополнительные назначения (при необходимости двойного перекрытия Грам(-) микрофлоры (наличие мягкотканной инфекции, нейтропенического энтероколита, пневмонии и парапроктита)) | При непереносимости бета-лактамов антибиотиков |
|--|---|---|
| Фебрильная нейтропения | | |
| Базовые антибиотики: • пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или | К терапии добавить один из антибиотиков: • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. | Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч. К базовому антибиотику добавляется второй: |
| • меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч (при наличии аллергии к бета-лактамам, отсутствии эффекта на пиперациллине + тазобактаме и цефепиме) | | • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно или • ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. При неэффективности предыдущей комбинации необходимо добавить к терапии ещё один препарат: • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч. |
| Бактериемия или выявленный очаг инфекции | | |
| Базовые антибиотики: • ванкомицин 15 мг/кг | К терапии добавить один из антибиотиков: | Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в |

| | | |
|---|--|--|
| <p>в/в каждые 12 ч или</p> <ul style="list-style-type: none"> • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии). <p>К базовому антибиототику добавляется второй:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или • меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч. | <ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. | <p>каждые 8 ч.</p> <p>К базовому антибиототику добавляется второй из перечисленных ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. <p>При неэффективности предыдущей комбинации необходимо добавить к терапии ещё один препарат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии) |
|---|--|--|

| | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • меропенем по 1 г в/в каждые 8 ч. | | <ul style="list-style-type: none"> • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии); • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч. |
|--|--|---|

MRSA инфекция (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) / инфекция кожи и мягких тканей

| Базовые антибиотики: | К терапии добавить | Базовый антибиотик |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 ч (при отсутствии пневмонии) или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч. <p>К базовому антибиотику добавляется второй:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 ч или • цефепим по 2 г в/в каждые 8 ч или | <p>один из антибиотиков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. | <p>– азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч.</p> <p>К базовому антибиотику добавляется второй:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно или • цiproфлoксацин 400 мг в/в каждые 8 ч. <p>При неэффективности предыдущей комбинации необходимо к терапии добавить ещё один препарат:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или |

Мукозит ≥ 2 ст.

| | | |
|--------------------------------|--------------------------------|---|
| Алгоритм лечения MRSA инфекции | Алгоритм лечения MRSA инфекции | Базовые антибиотики: |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч; • тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно; • клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 ч. <p>К базовому антибиотику добавляется второй:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 ч или • линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч. |

Stenotrophomonas maltophilia

| | | |
|---|---|---|
| Алгоритм лечения MRSA инфекции + один из перечисленных ниже антибиотиков: | – | – |
| <ul style="list-style-type: none"> • сульфаметоксазол / триметоприм 480 мг в/в или внутрь каждые 12 ч; • тайгециклин 100 мг в/в однократно, затем – по 50 мг в/в каждые 12 ч. | | |

Мультирезистентные формы микроорганизмов

| | | |
|--|---|---|
| Алгоритм лечения MRSA инфекции + колистин (2,5 мг/кг в/в каждые 12 ч). | – | – |
|--|---|---|

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) целесообразно назначать для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при ФН. Применение Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня, однако не сокращает продолжительность лихорадки и длительность АБ терапии в случае развития ФН и не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН. Рекомендуется использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединённый с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ) (табл. 47). ГМ-КСФ (саргомостим, молграмостим) для профилактики и лечения ФН использовать не рекомендуется в связи с высокой частотой побочных эффектов.

Таблица 47 – Рекомендуемые гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

| МНН | Группа КСФ | Форма выпуска | Режим введения |
|-----------------|--|----------------------------|--|
| Филграстим | Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ | Р-р для п/к и в/в введения | 5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН |
| Пэгфилграстим | Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия | Р-р для п/к введения | 6 мг (без учёта массы тела) однократно п/к не ранее, чем через 24 ч и не позднее 14-х сут. после курса ХТ |
| Липэгфилграстим | Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия | Р-р для п/к введения | 100 мкг/кг или 6 мг (без учёта массы тела) п/к однократно че- |

| | | | |
|-----------------|--|---|---|
| | | | рез 24 ч после окончания цикла ХТ |
| Эмпэгфилграстим | Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия | Р-р для п/к введения | 7,5 мг (без учёта массы тела) п/к однократно не ранее, чем через 24 ч и не позднее 14-х сут после курса ХТ |
| Ленограстим | Рекомбинантный человеческий гликозилированный Г-КСФ | Лиофилизированное сухое вещество для п/к и в/в инъекций во флаконах в комплекте с растворителем | 19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН |

Индивидуальный риск ФН следует оценивать перед каждым курсом ХТ. Применение Г-КСФ сразу после ХТ (в первые 24 ч) или на фоне ХТ может привести к развитию тяжёлой цитопении, поэтому прекращается как минимум за 48 ч до начала ХТ. Введение Г-КСФ необходимо продолжать до необходимого стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН до $10,0 \times 10^9 / л$).

Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН ($\geq 20\%$) при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропения (>7 дней) или глубокая нейтропения (АЧН $< 0,1 \times 10^9 / л$). Г-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении, при осложнениях и инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония).

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Реабилитация представляет собой неотъемлемую часть лечебного процесса у пациентов с диагностированными ЗНО и включает в себя комплекс мероприятий, направленных на восстановление хорошего самочувствия и трудоспособности пациента, повышение качества его жизни, социальную адаптацию и максимально возможное продление жизни с избавлением от боли.

Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или лучевой терапии и/или химиотерапии. Курс реабилитационных мероприятий разрабатывается индивидуально – с учетом состояния пациента, его функциональных возможностей и мотивации.

Предреабилитация – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения / химиотерапии / лучевой терапии).

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение / химиотерапию / лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций), кабинетах логопеда (учителя-дефектолога).

Таким образом, реабилитация в онкологии проводится на всех этапах, включая диагностику онкологического заболевания, все этапы специального лечения и отмену терапии, до выздоровления, и носит междисциплинарный характер, включая медицинскую, психологическую, социальную помощь.

Медицинская реабилитация пациента с онкологическим заболеванием начинается с первых дней госпитализации. Это сопроводительная терапия на всех этапах специальной противоопухолевой терапии,

коррекция психосоматических расстройств, консультирование психиатра с последующей психотерапевтической помощью (по показаниям). Такие методы, как физиотерапия, лечебная физкультура по стихании острых клинических проявлений заболевания и т.д., способствуют заметному восстановлению двигательной активности и устранению наиболее распространенных нежелательных последствий терапии ЗНО.

Важнейшей частью медицинской реабилитации после окончания противоопухолевого лечения является обязательная ежегодная диспансеризация, медико-социальная экспертиза с работой по индивидуальной программе реабилитации с привлечением технических средств, средств физической культуры и спорта, медико-генетическое консультирование.

Психологическая реабилитация начинается с этапа постановки диагноза и включает в себя работу врача и психолога. Работа врача с пациентами заключается, в первую очередь, в разъяснении происходящего, сообщении диагноза, тактики лечения и ожидаемого прогноза заболевания, информировании пациентов о сущности болезни и принципах ее лечения, возможных побочных проявлениях каждой диагностической и лечебной процедуры. Врач может назначить также консультацию психолога. Значительное место отводится психологическому и психотерапевтическому консультированию и сопровождению, коррекции психосоматических расстройств с учетом данных, полученных при анкетировании по опросникам изучения качества жизни.

Онкологическим больным показаны многие методы курортной терапии.

Социальная реабилитация строится на результатах тестирования по опросникам изучения качества жизни. К вопросам социальной реабилитации относятся постановка на учет в медико-социальном кабинете и работа в направлении решения выявленных проблем, информирование о правах и льготах, медико-социальная экспертиза по вопросу получения статуса инвалида, юридическое консультирование по различным вопросам, решение жилищных проблем, поиск финансовых ресурсов для оказания адресной помощи.

Правильно подобранный курс реабилитации позволит пациенту вернуться к полноценной жизни и/или продолжить программную терапию.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Стандарты, порядки оказания медицинской помощи пациентам с раком бронхов и легкого и другие связанные нормативно-правовые документы представлены в табл. 48 и 49.

Таблица 48 – Стандарты оказания медицинской помощи пациентам с раком бронхов и легкого

| Наименование стандарта | Нормативный правовой акт, утвердивший стандарт |
|---|--|
| Стандарт первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях легкого I-IV стадии (обследование при проведении диспансерного наблюдения) | Приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2012 г. № 1081н |
| Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием легкого и бронхов | Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 декабря 2005 г. № 742 |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при немелкоклеточном раке легкого II-III стадии (послеоперационная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия) | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1139н |
| Стандарт медицинской помощи при злокачественных новообразованиях легкого I - II стадии (хирургическое эндоскопическое лечение) | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2015 г. № 406ан |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях легкого I - II стадии (хирургическое лечение) | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. № 684н |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при мелкоклеточном раке легкого I-IV стадии с прогрессированием процесса (химиотерапевтическое лечение) | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 694н |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при немелкоклеточном раке легкого II - III стадии (послеоперационная | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 695н |

| | |
|--|--|
| лучевая терапия), мелкоклеточном раке легкого IA - IIIВ стадии (лучевая терапия по радикальной программе) | |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при немелкоклеточном раке легкого II-III стадии (предоперационное лучевое лечение) | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 709н |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при немелкоклеточном раке легкого II-III стадии (послеоперационная лучевая терапия) | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. N 784н |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при немелкоклеточном раке легкого I - IIIА стадии (химиотерапевтическое лечение) | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 788н |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях легкого III-IV стадии (паллиативное эндоскопическое лечение)» | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1462н |
| Стандарт первичной медико-санитарной помощи при генерализованном немелкоклеточном раке легкого IIIВ-IV стадии при наличии медицинских противопоказаний к хирургическому лечению (химиотерапевтическое лечение) | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1464н |
| Стандарт специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях легкого 0-I стадии, функционально неоперабельный больной (эндоскопическое лечение)» | Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1504н |

Таблица 49 – Связанные документы при оказании медицинской помощи пациентам с раком бронхов и легкого

| Наименование стандарта | Нормативный правовой акт, утвердивший стандарт |
|--|--|
| «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» | Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 916н |
| «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» | Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 915н |
| «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» (Зарегистрировано в Минюсте России 24.04.2019 N 54495) | Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 124н (ред. от 02.09.2019) |
| «О введении в действие СанПиН 2.6.1.1192-03» (вместе с «СанПиН 2.6.1.1192-03. 2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. Санитарные правила и нормативы») | Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.02.2003 № 8 |

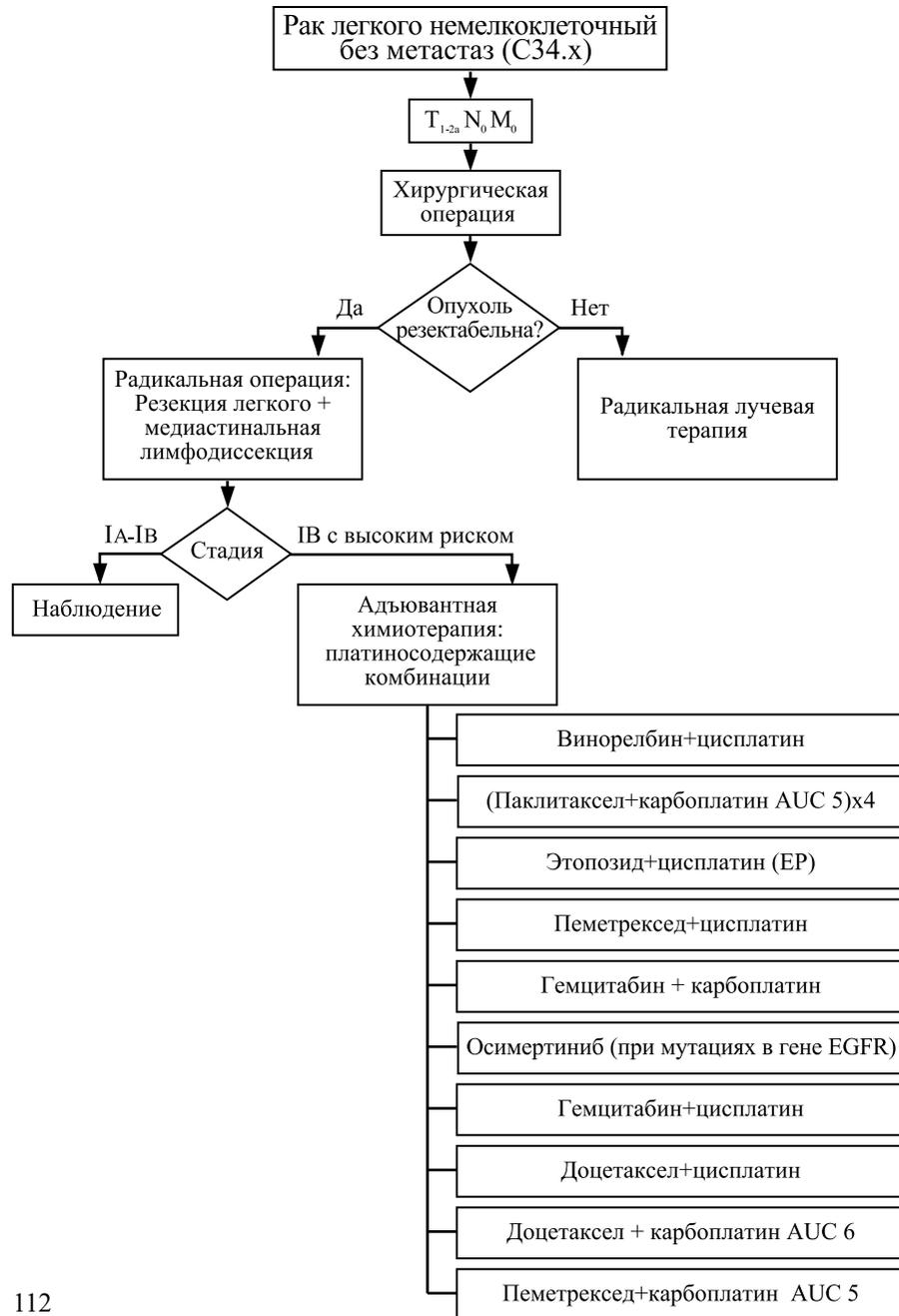
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллахвердиев А.К., Давыдов М.М. Торакоскопическая лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого T1-2N0M0 // Вопр. онкол. 2015 – Т. 61, N3, стр. 413-417.
2. Артамонова Е.В., Арутюнов Г.П., Бредер В.В., Лактионов К.К., Мелихов О.Г., Тюрин И.В. Рекомендации по ранней диагностике рака легкого для врачей первичного звена, 2014.
3. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) // под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, – 2019.
4. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году // под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019.
5. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С.32–48.
6. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., и др. Клинические рекомендации КР30/1. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии // Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
7. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., доп. и пер. – М. Практическая медицина, 2018.
8. Чиссов В.И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание // под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
9. Чубенко В.А., Бычков М.Б., Деньгина Н.В., Кузьминов А.Е., Сакаева Д.Д., Семенова А.И. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 49–54.
10. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul; 17(7): 883-895.
11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn l, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1627-1639.

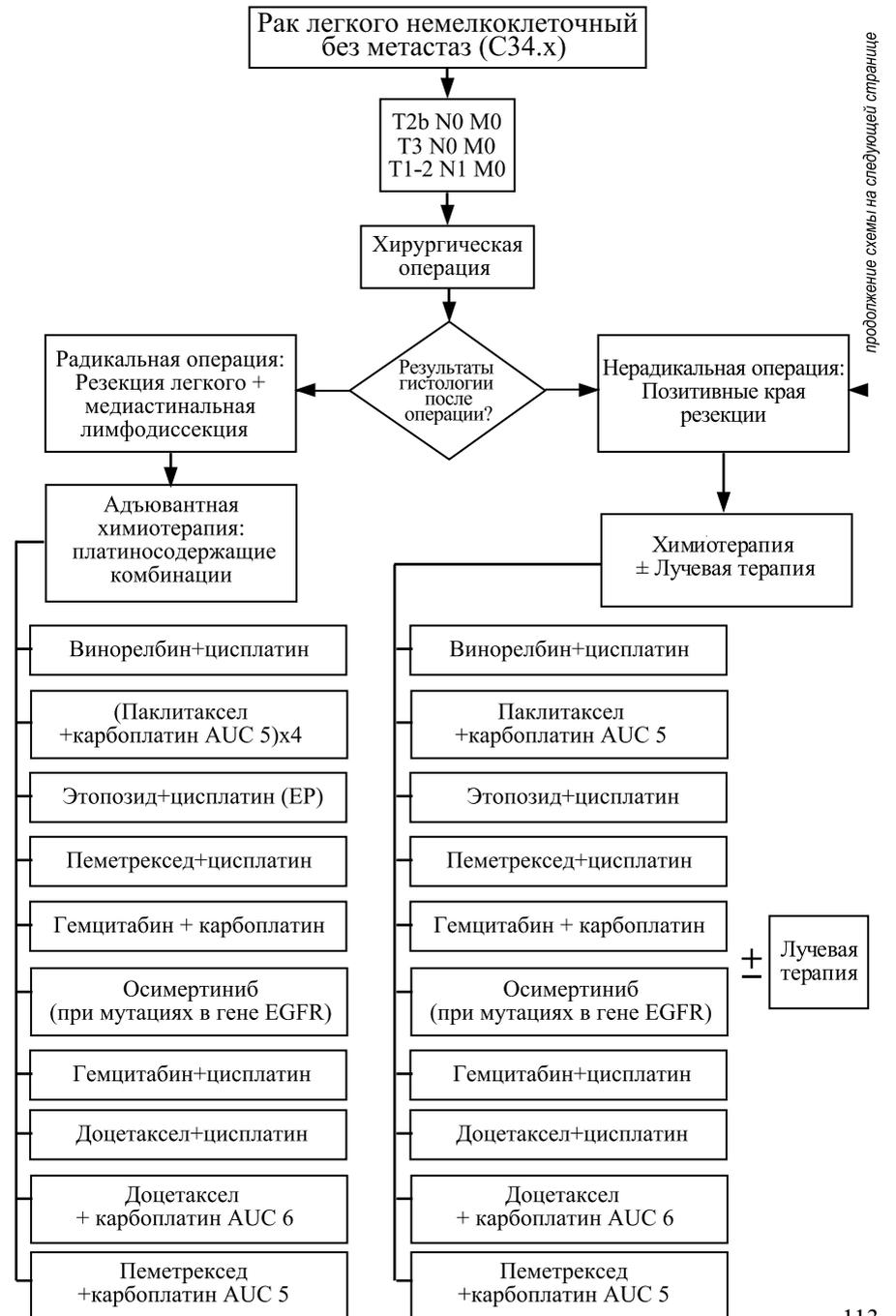
12. Brambilla E. MS 05. Tumor Heterogeneity in Lung Cancer // Journal of Thoracic Oncology. 2018; 13(10): 259-260.
13. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 8th ed. // Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
14. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase [Электронный ресурс]. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019. – Режим доступа: <http://gco.iarc.fr/>
15. Green MR, Manikhas GM, Orlov S, et al. novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2006 Aug;17(8):1263-8.
16. Jassem J, Karnicka-Młodkowska H, van Pottelsberghe C, et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1993;29A(12):1720-2.
17. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA approval summary nivolumab for the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *Oncologist* 2016, 21:634-642.
18. Lammers PE, Shyr Y, Li CI, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed chemotherapy sensitive or resistant small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014 Apr;9(4):559-62.
19. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1; 23(1):190-6.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer [Электронный ресурс]. Version 6.2020 // National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2020. – Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small cell lung cancer [Электронный ресурс]. Version 1.2020 // National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2020. – Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf
22. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, Bastarrika G, Sverzellati N, Mascalchi M, Delorme S, Baldwin DR, Callister ME, Becker N, Heuvelmans MA, Rzyman W, Infante MV, Pastorino U, Pedersen JH, Paci E, Duffy SW, de Koning H, Field JK. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* 2017 Dec; 18(12): e754-e766. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6.
23. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 1; 31(34):4349-57.
24. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res.* 2012 Feb 15;18(4):1138-45.
25. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1307-1316.
26. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21.
27. Reck M, Rodrigues-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolisumab versus chemotherapy for PD-1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med* 2016; 375: 1823-1833.
28. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res.* 2005 Jan 15; 11(2 Pt 1):690-6.
29. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10; 30(17):2055-62.
30. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):113-125.
31. Travis W.D. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *Int. Agency Res. Cancer.* 2015.
32. Villalobos P, Wistuba II. Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017 Feb;31(1):13-29. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.006.
33. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res.* 2016;170:47-75. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2_3.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**Приложение 1 – Рекомендуемые алгоритмы лечения
немелкоклеточного рака легкого без метастазирования
Приложение 1.1 – НМРЛ без метастазирования (T1-2a N0 M0)**

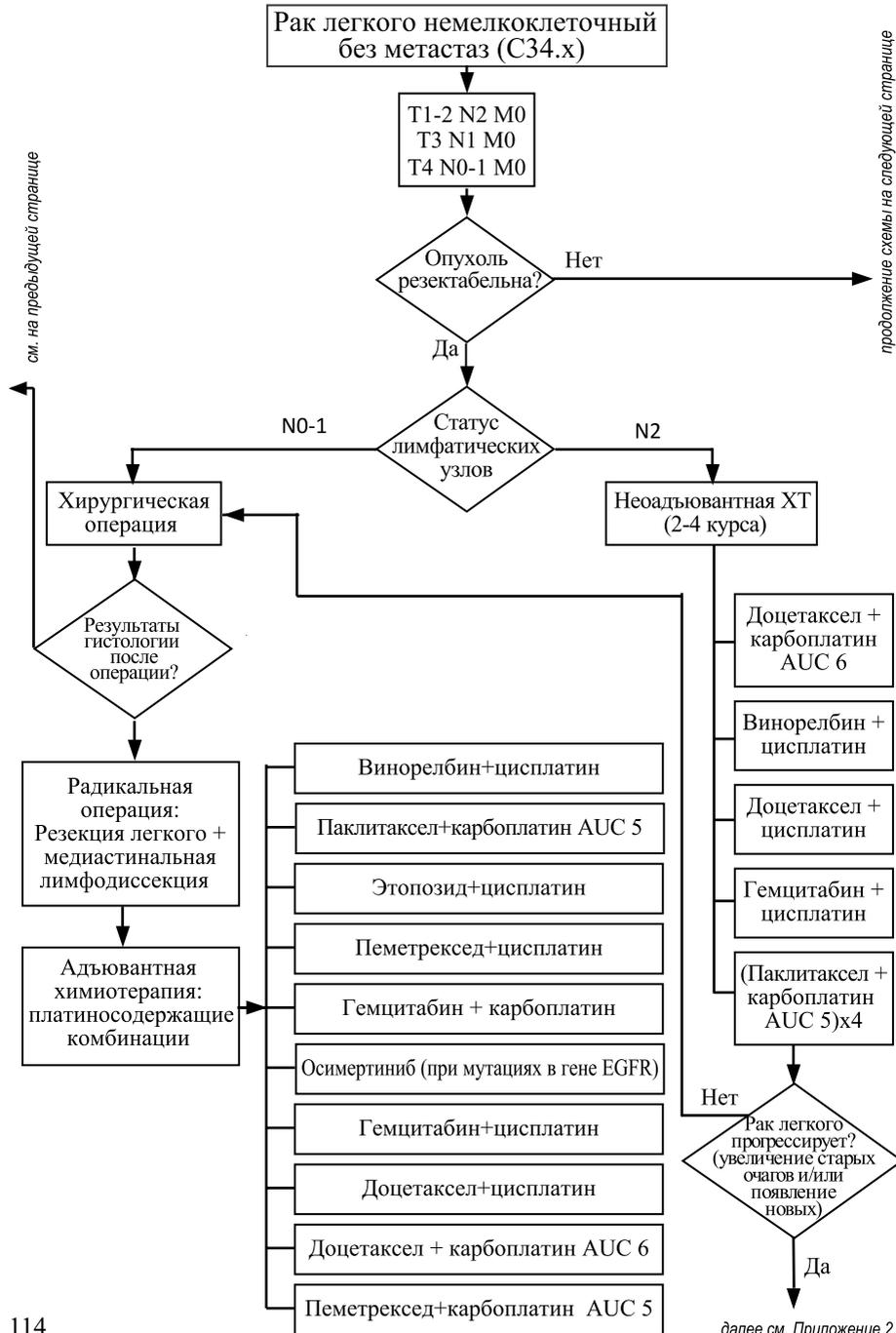


**Приложение 1.2 – НМРЛ без метастазирования
(T2b N0 M0, N3 N0 M0, T1-2 N1 M0)**

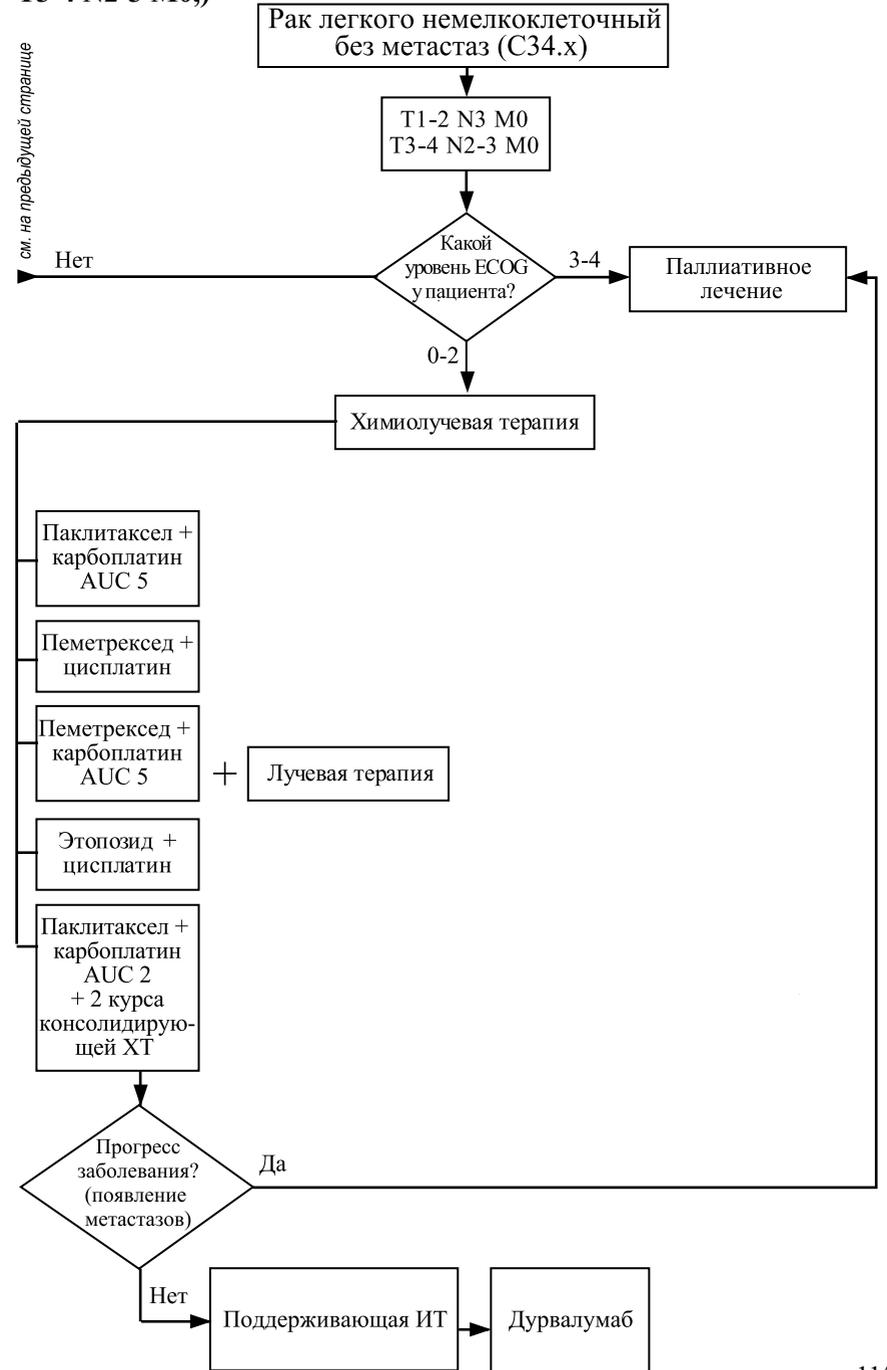


продолжение схемы на следующей странице

Приложение 1.3 – НМРЛ без метастазирования (T1-2 N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0-1 M0)

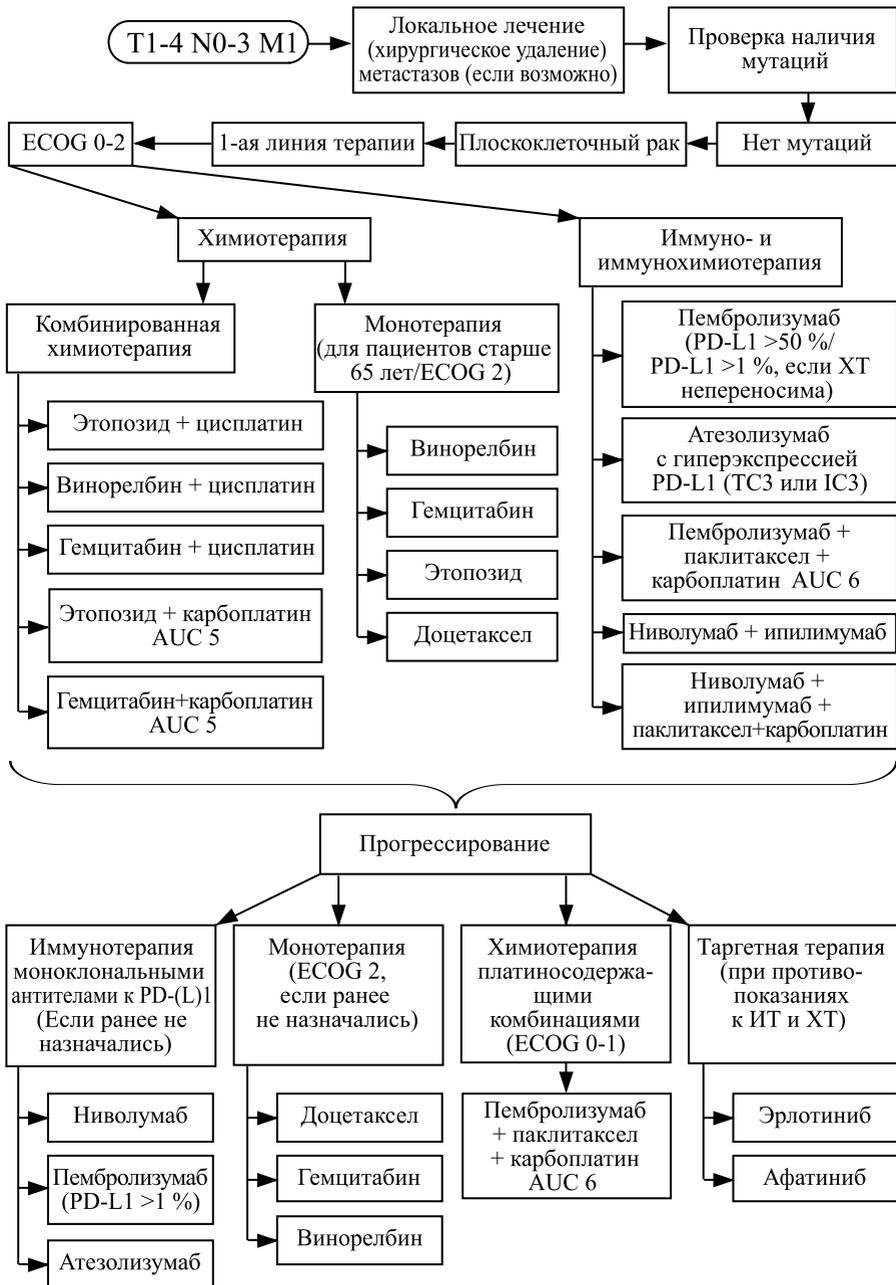


Приложение 1.4 – НМРЛ без метастазирования (T1-2 N3 M0, T3-4 N2-3 M0,)

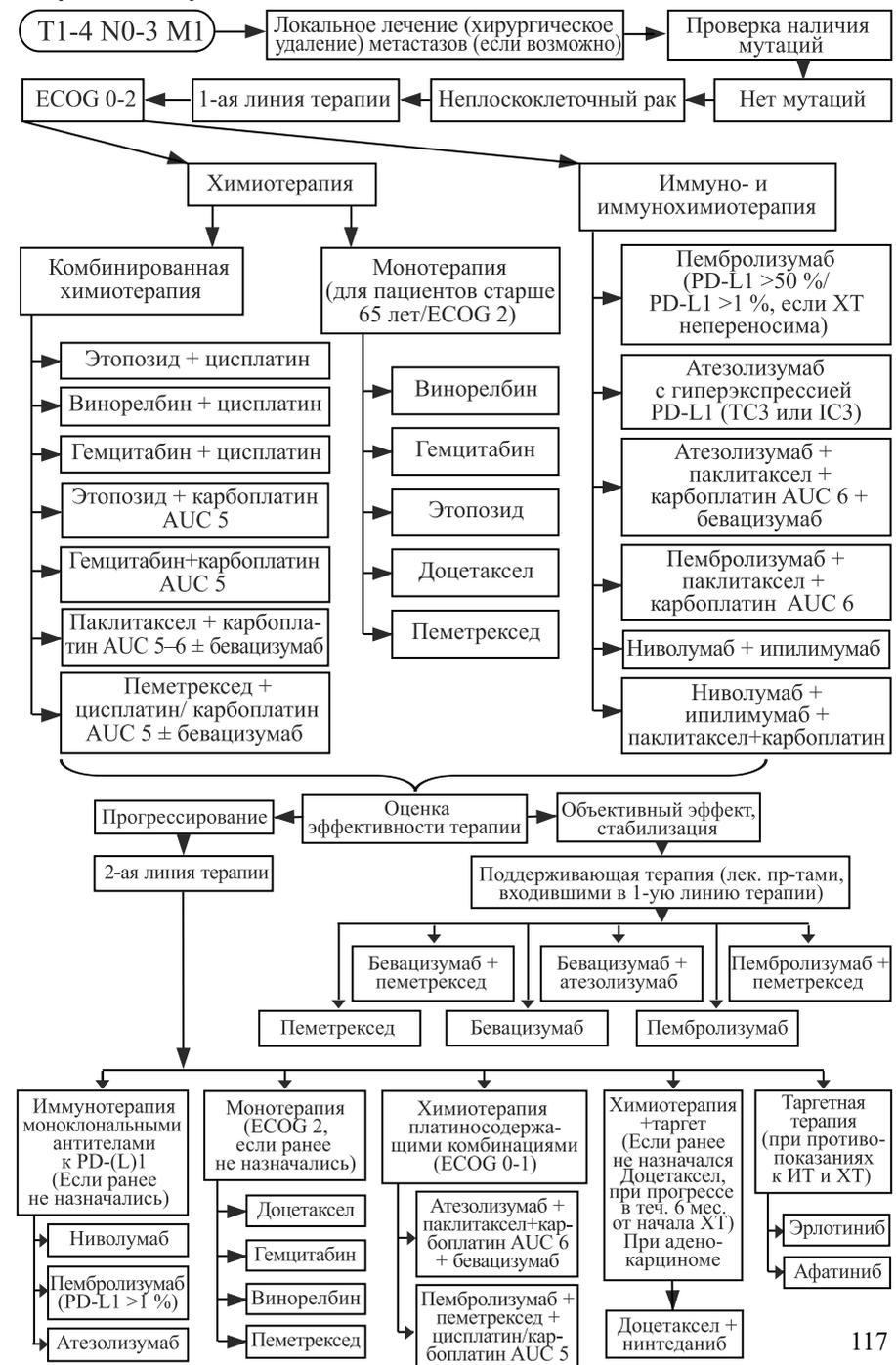


**Приложение 2 – Рекомендуемые алгоритмы лечения
немелкоклеточного рака легкого с метастазами**

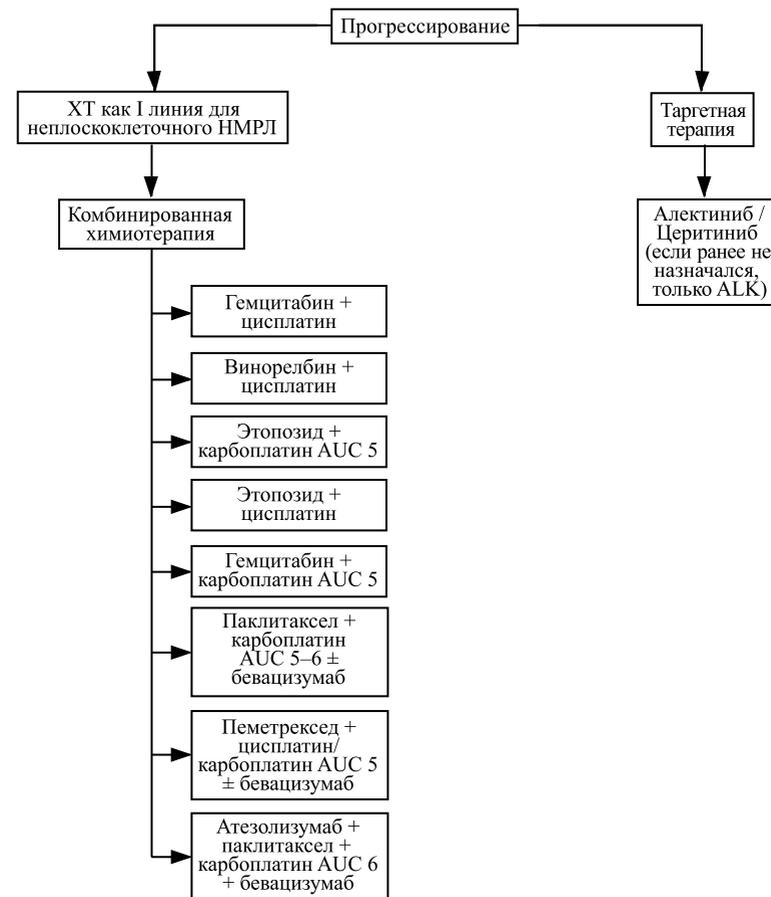
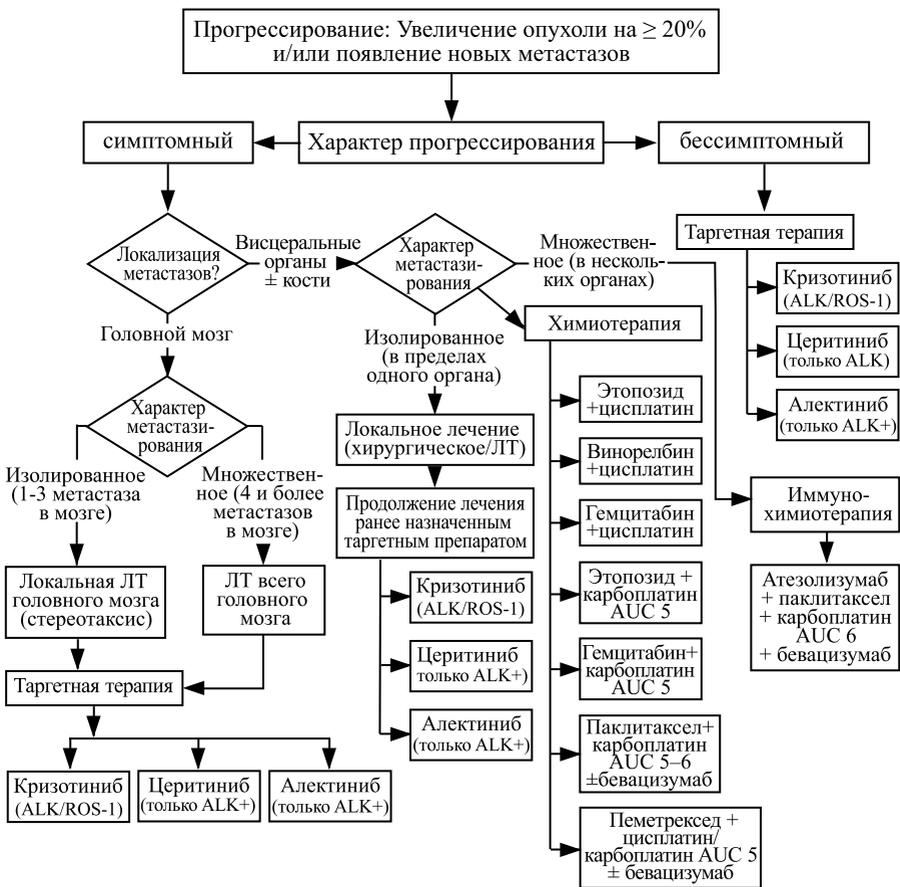
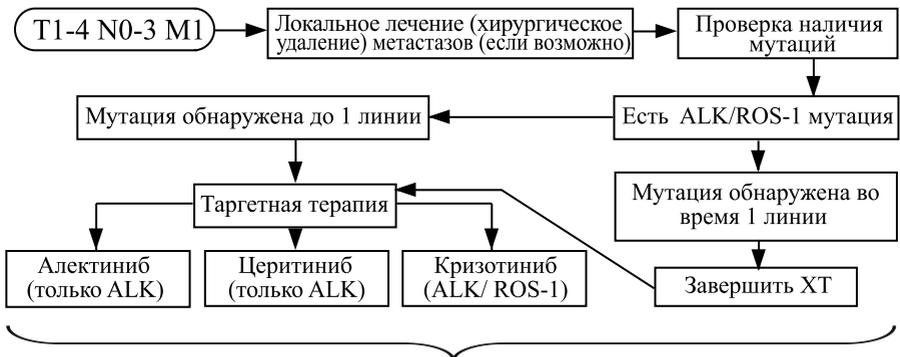
**Приложение 2.1 – Плоскоклеточный НМРЛ с метастазами при
отсутствии мутаций**



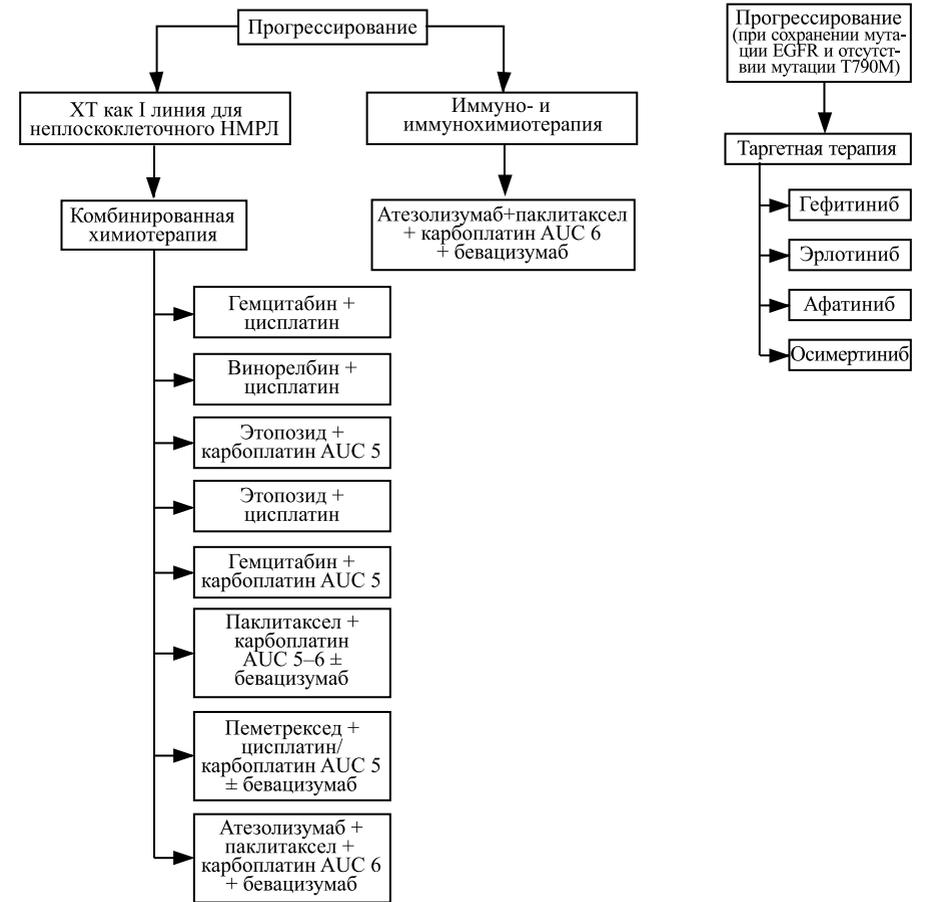
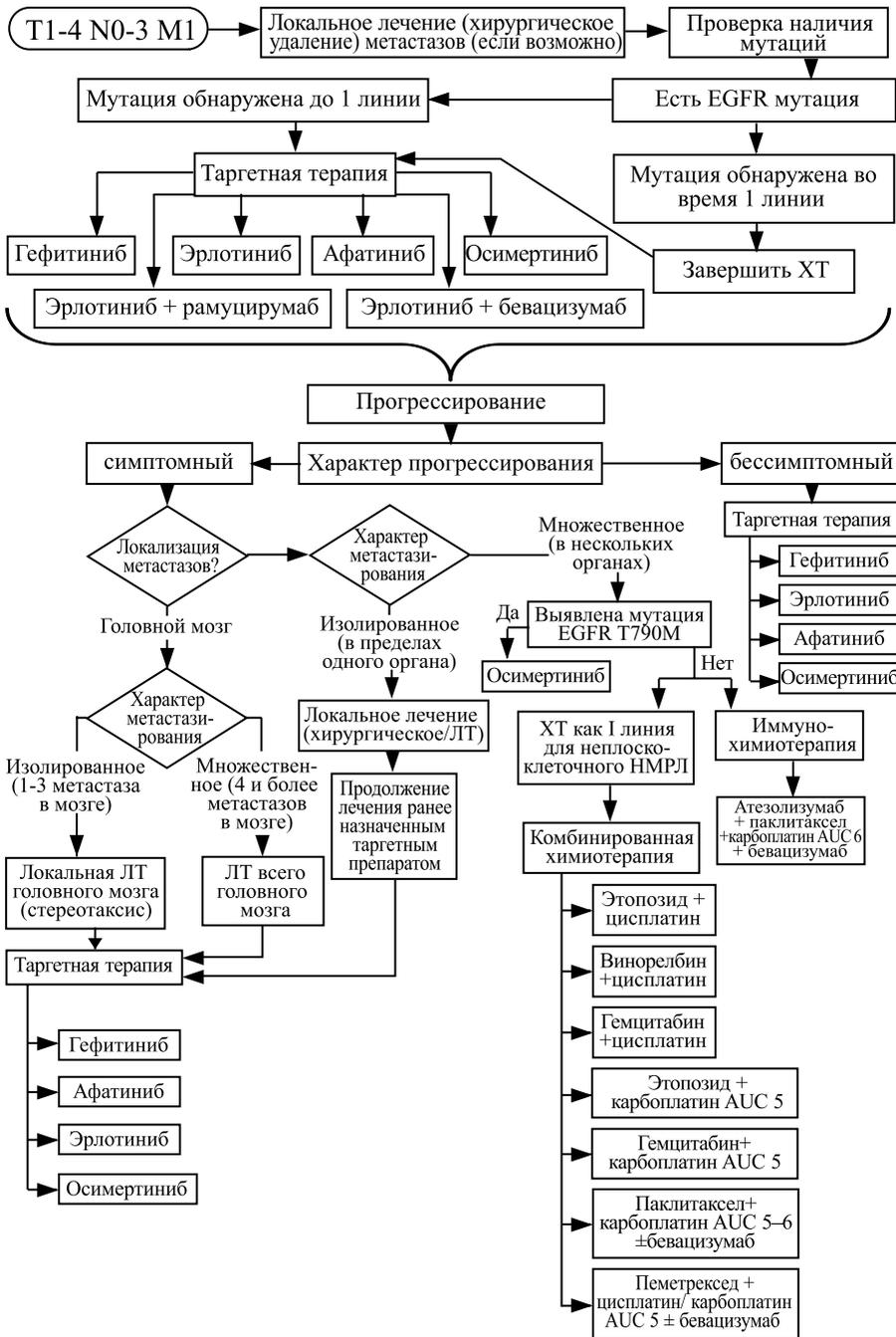
**Приложение 2.2 – Неплоскоклеточный НМРЛ с метастазами при
отсутствии мутаций**



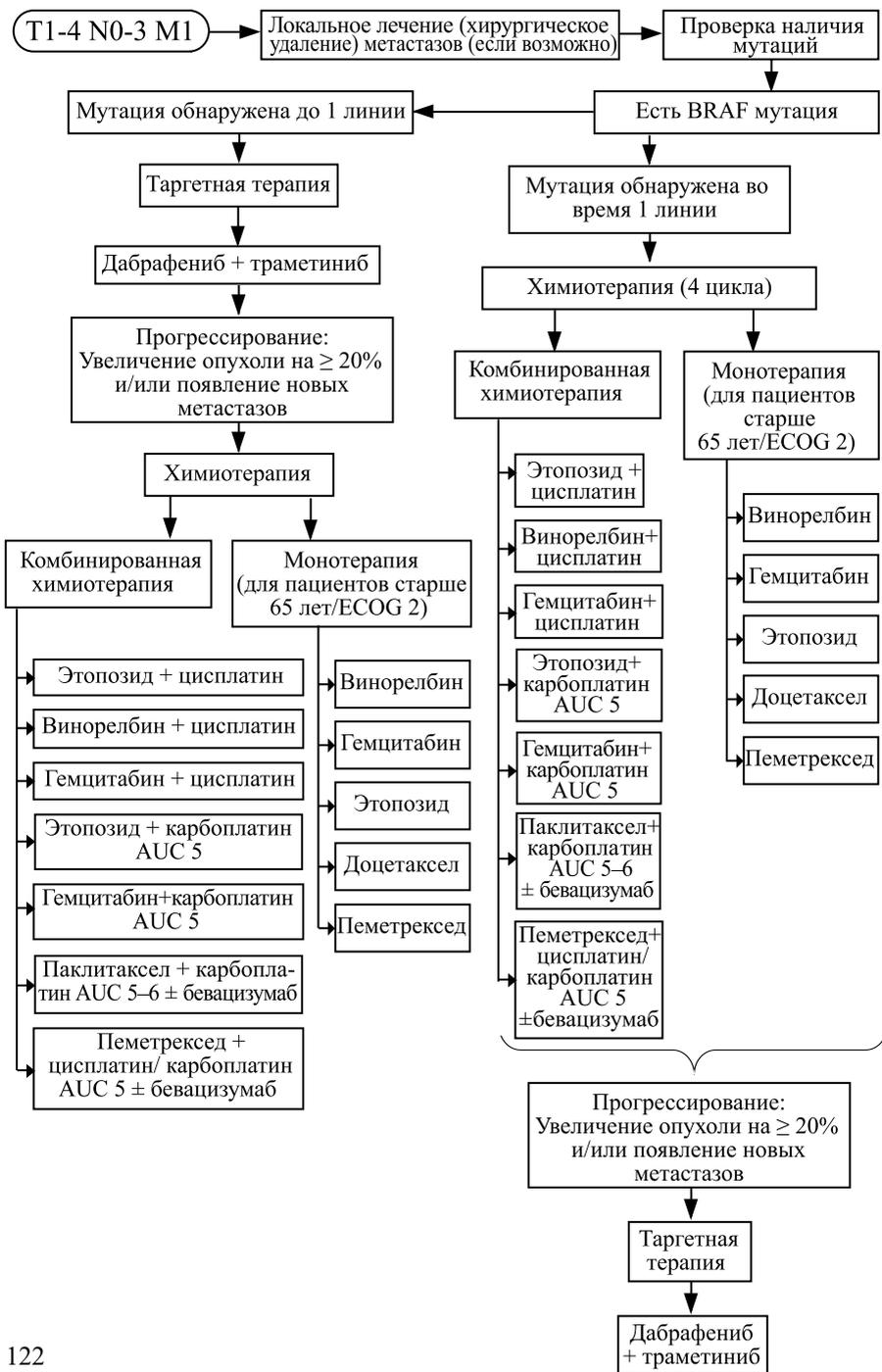
Приложение 2.3 – НМРЛ с метастазами при наличии ALK/ROS-1 мутации



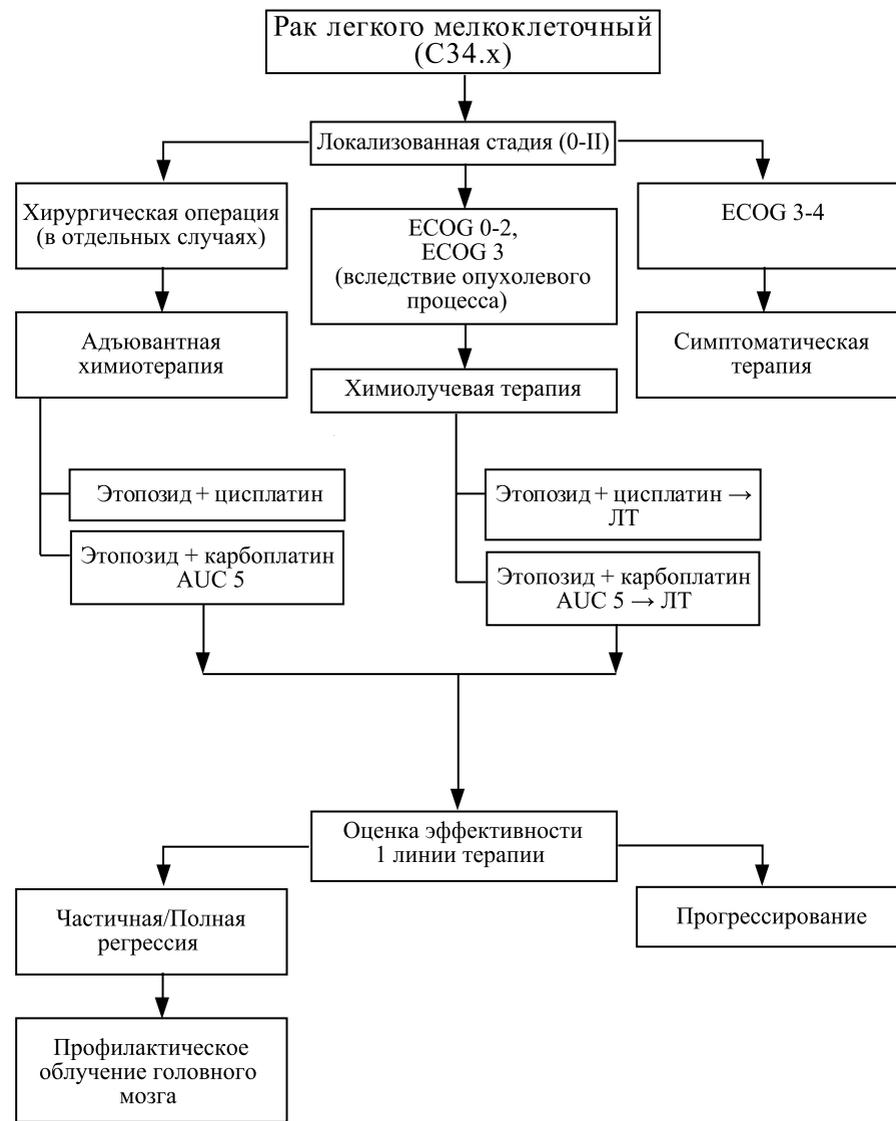
Приложение 2.4 – НМРЛ с метастазами при наличии EGFR мутации



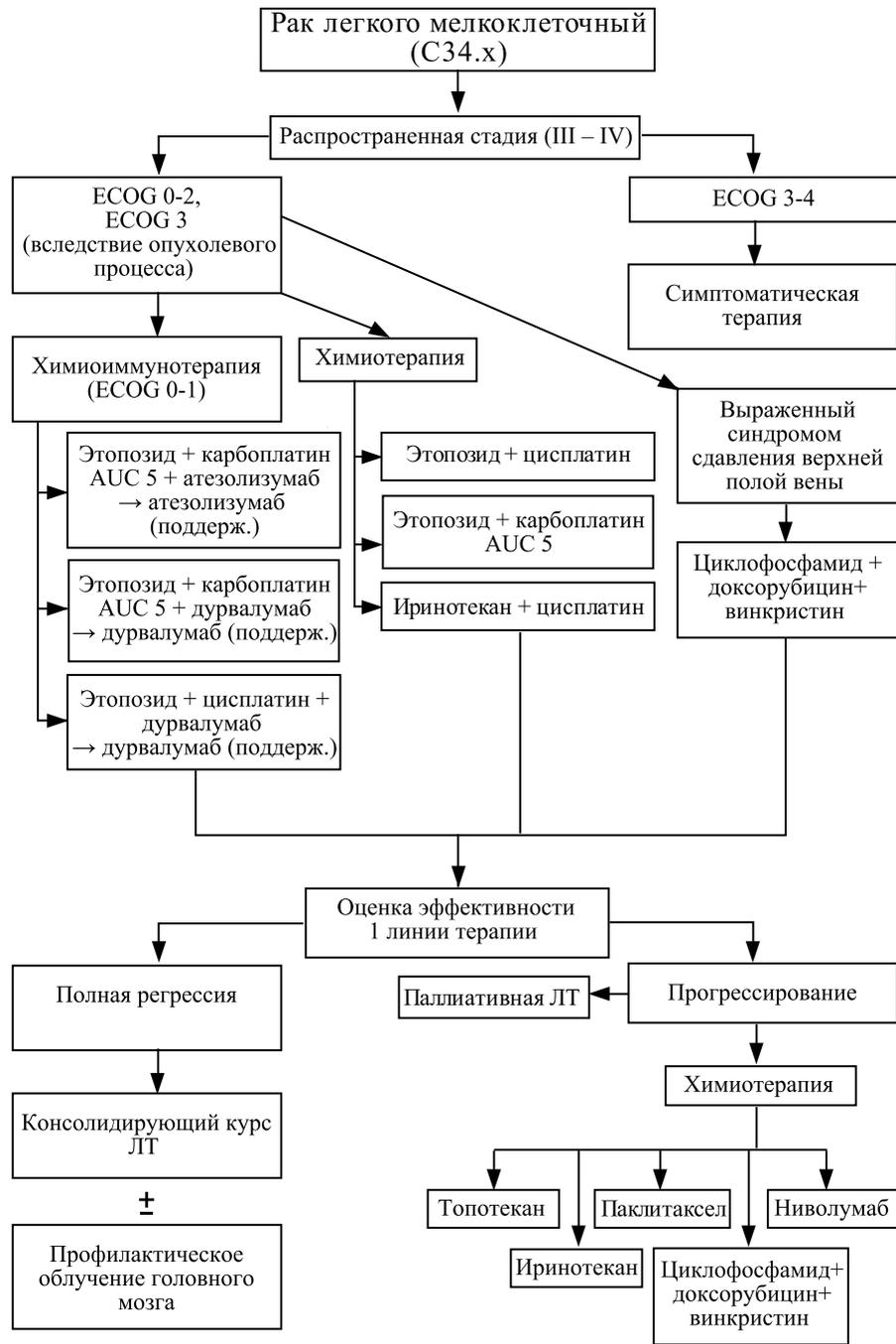
Приложение 2.5 – НМРЛ с метастазами при наличии BRAF мутации



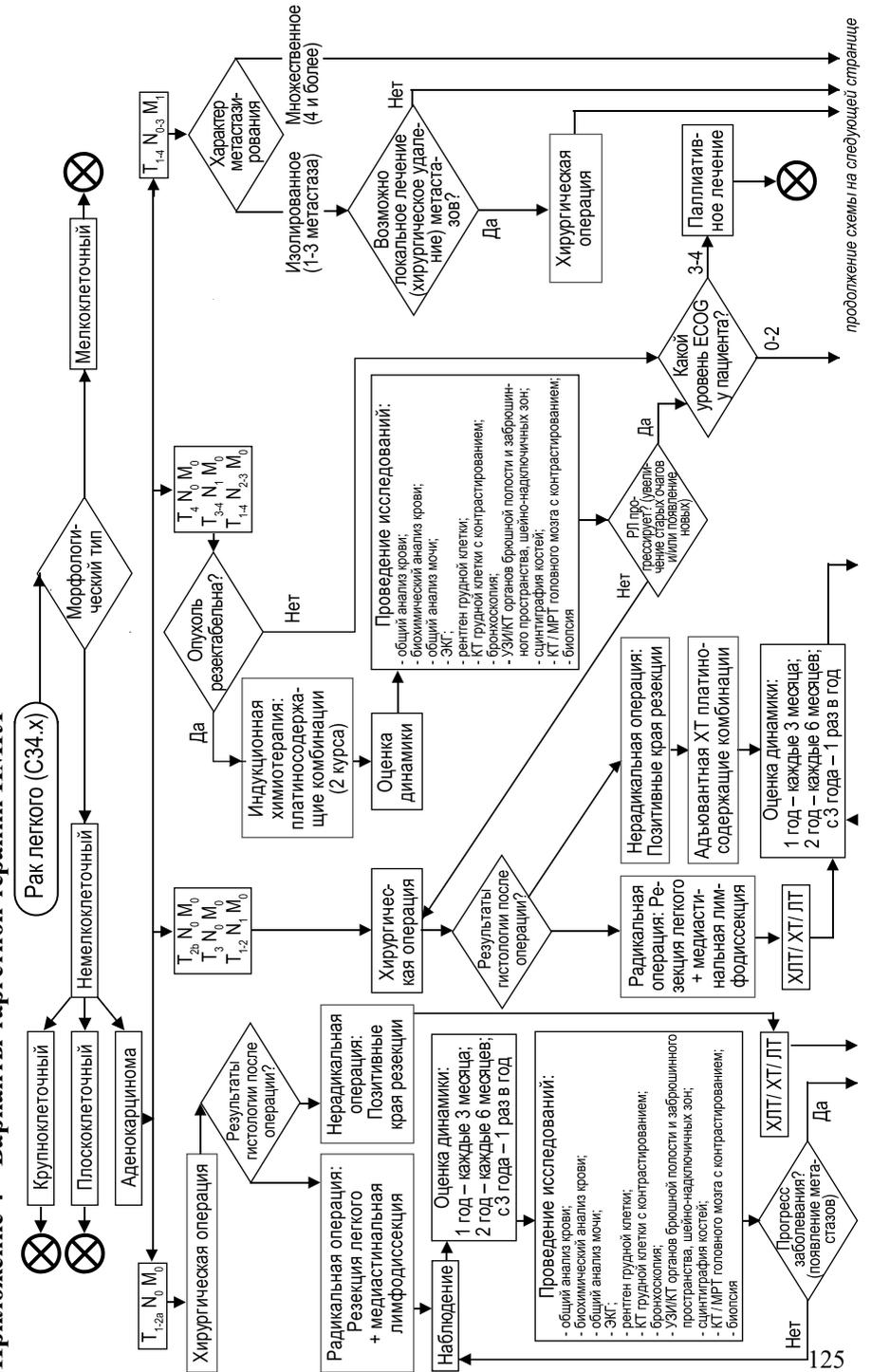
Приложение 3 – Рекомендуемые алгоритмы лечения МРЛ
Приложение 3.1 – (локализованная стадия)

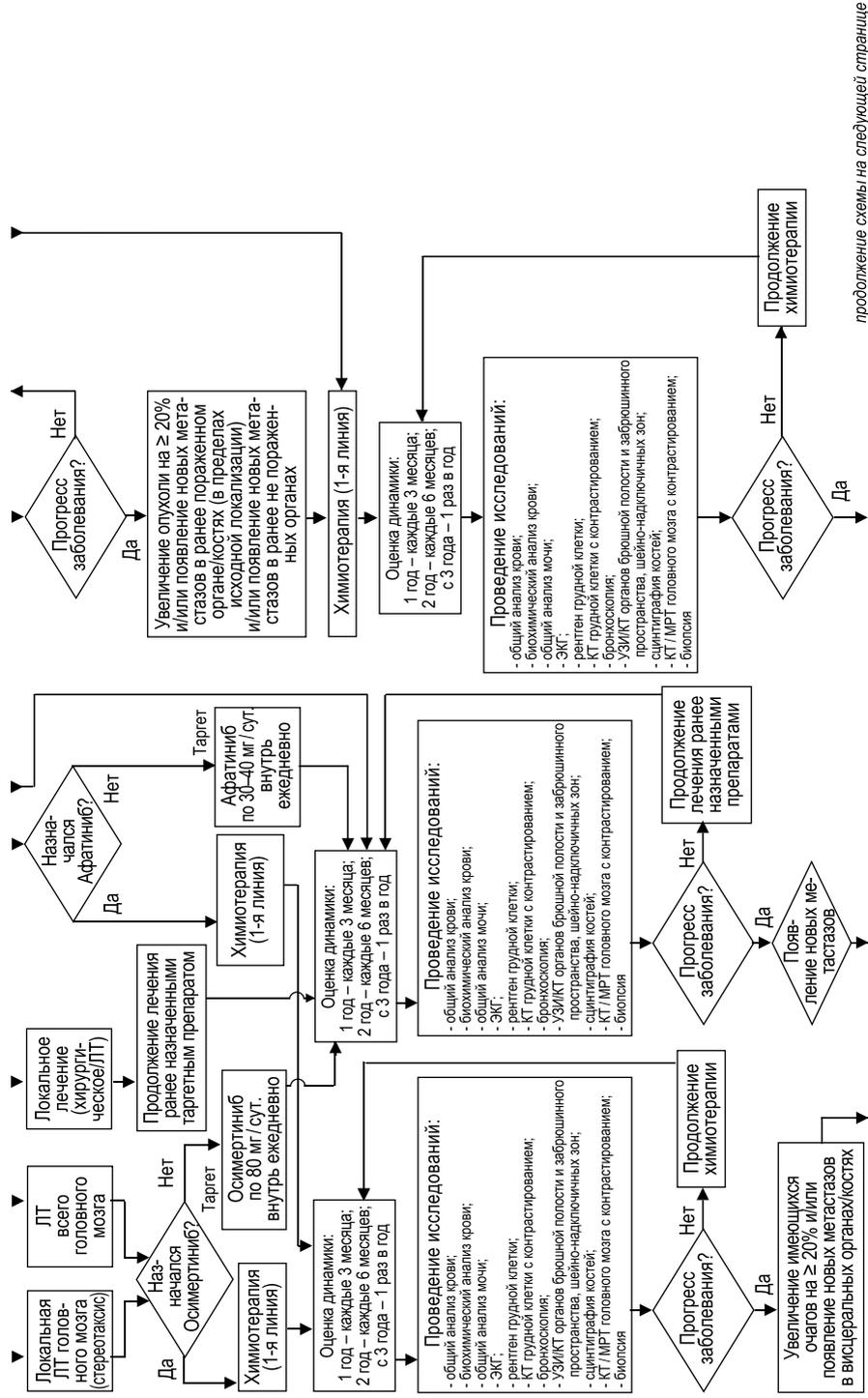


Приложение 3.2 – (распространенная стадия)

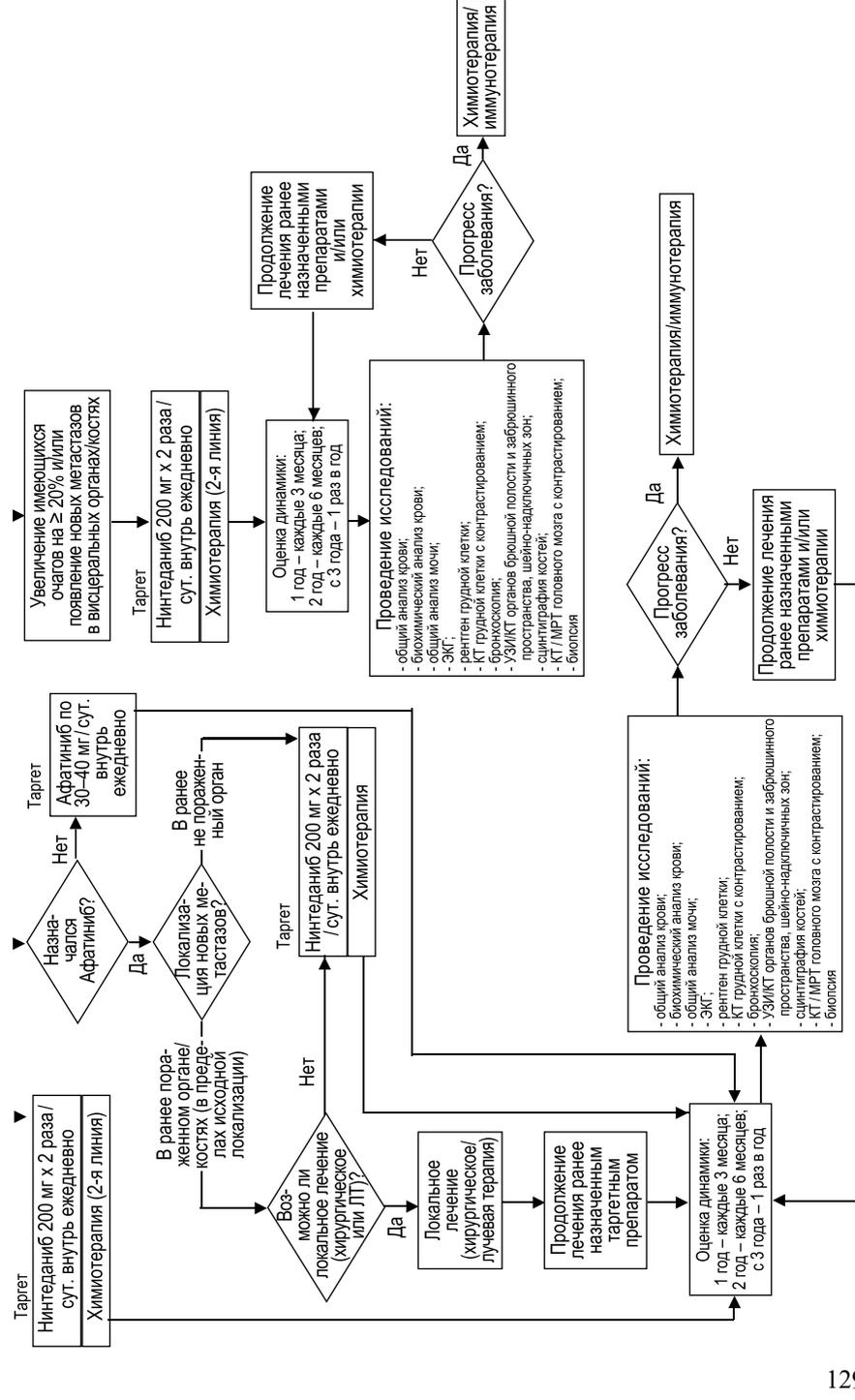


Приложение 4 – Варианты таргетной терапии НМРЛ





продолжение схемы на следующей странице



Приложение 5 – Лекарственные препараты, используемые при химиотерапии злокачественного новообразования бронхов и легкого

| Наименование лекарственного препарата (МНН) | Наличие ЛП в ЖН-ВЛП | Наличие ЛП в КР МЗ РФ КР30/1 (2020 г) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 01.07.2015 № 406ан «Об утверждении стандарта медицинской помощи при злокачественных новообразованиях легкого (ЗНЛ) I-II ст (хирургическое эндоскопическое лечение)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1462н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ЗНЛ III-IV ст (паллиативное эндоскопическое лечение)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1464н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при генерализованном НМРЛ IIIВ-IV ст при наличии медицинских противопоказаний кХЛ(ХТЛ)» (средние сроки лечения 28 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1504н «Об утверждении ССМП при ЗНЛ 0-I стадии, функционально неоперабельной (ЭЛ)» (средние сроки лечения 6 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 788н «Об утверждении ССМП при НМРЛ I-IIIА стадии (ХТЛ)» (средние сроки лечения 10 дней) |
|---|---------------------|---------------------------------------|---|--|---|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Паклитаксел | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Доцетаксел | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Винкристин | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Винорелбин | да | да | нет | нет | нет | нет | да |
| Иринотекан | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Топотекан | нет | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Этопозид | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Циклофосфамид | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Ифосфамид | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |

| Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 784н «Об утверждении ССМП при НМРЛ II-III стадии (последующая операция ЛЛ)» (средние сроки лечения 35 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 709н «Об утверждении ССМП при НМРЛ II-III ст (предоперационная ЛЛ)» (средние сроки лечения 40 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 695н «Об утверждении ССМП при НМРЛ II-III ст (последующая операция ЛТ), МРЛ IA-IIIВ ст (ЛТ по радикальной программе)» (средние сроки лечения 56 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 694н «Об утверждении ССМП при МРЛ I-IV стадии с прогрессированием процесса (ХТЛ)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 № 684н «Об утверждении ССМП при ЗНЛ I-II стадии (хирургическое лечение)» (средние сроки лечения 15 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 № 742 «Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 2)» (средние сроки лечения 65 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 № 742 "Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 3)» (средние сроки лечения 60 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 № 742 "Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 4)» (средние сроки лечения 60 дней) |
|--|--|--|--|---|--|--|--|
| 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| нет | нет | нет | нет | нет | да | да | да |
| нет | нет | нет | нет | нет | да | да | да |
| нет | нет | нет | да | нет | нет | да | да |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | да | да |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | да | нет | нет | да | да |
| нет | нет | нет | да | нет | нет | да | да |
| нет | нет | нет | да | нет | нет | да | да |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Цисплатин | да | да | нет | нет | нет | нет | да |
| Карбоплатин | да | да | нет | нет | нет | нет | да |
| Гемцитабин | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Пеметрексед | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Доксорубицин | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |

| 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| нет | да | да | да | нет | да | да | да |
| нет | да | да | да | нет | да | да | да |
| нет | да | да | нет | нет | да | да | да |
| нет |
| нет | нет | нет | да | нет | нет | да | да |

Приложение 6 – Лекарственные препараты, используемые для таргетной терапии злокачественного новообразования бронхов и легкого

| Наименование лекарственного препарата (МНН) | Наличие ЛП в ЖН-ВЛП | Наличие ЛП в КР МЗ РФ (2020 г) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 01.07.2015 № 406н «Об утверждении стандарта медицинской помощи (СМП) при злокачественных новообразованиях легкого (ЗНЛ) I-II ст (хирургическое эндоскопическое лечение)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1462н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи (СМСП) при ЗНЛ III-IV ст (паллиативное эндоскопическое лечение)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1464н «Об утверждении стандарта медицинской помощи (СМСП) при генерализованном НМРЛ ШВ-IV ст при наличии медицинских противопоказаний кХЛ(ХТЛ)» (средние сроки лечения 28 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1504н «Об утверждении ССМП при ЗНЛ 0-I стадии, функционально неоперабельной (ЭЛ)» (средние сроки лечения 6 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 788н «Об утверждении ССМП при НМРЛ I-IIIА стадии (ХТЛ)» (средние сроки лечения 10 дней) |
|---|---------------------|--------------------------------|--|---|--|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Афатиниб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Гефитиниб | да | да | нет | нет | да | нет | нет |
| Эрлотиниб | да | да | нет | нет | да | нет | нет |
| Осимертиниб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Нинтеданиб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Кризотиниб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Дабрафениб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Траметиниб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Цетуксимаб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |

| Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 784н «Об утверждении ССМП при НМРЛ II-III стадии (последующая ЛТ)» (средние сроки лечения 35 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 709н «Об утверждении ССМП при НМРЛ II-III ст (предоперационное ЛЛ)» (средние сроки лечения 40 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 695н «Об утверждении ССМП при НМРЛ II-III ст (последующая ЛТ), МРЛ IA-IIIВ ст (ЛТ по радиальной программе)» (средние сроки лечения 56 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 694н «Об утверждении ССМП при МРЛ I-IV стадии с прогрессированием процесса (ХТЛ)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 № 684н «Об утверждении ССМП при ЗНЛ I-II стадии (хирургическое лечение)» (средние сроки лечения 15 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 № 742 «Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 2)» (средние сроки лечения 65 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 № 742 "Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 3)» (средние сроки лечения 60 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 № 742 "Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 4)» (средние сроки лечения 60 дней) |
|---|--|--|--|---|--|--|--|
| 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | да | да | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---------------|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Бевацизумаб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Пембролизумаб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Ниволумаб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Ипилиму-маб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Атезолизумаб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Дурвалумаб | нет | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Церитиниб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Алектиниб | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |

| 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| нет |
| нет |
| нет |
| нет |
| нет |
| нет |
| нет |
| нет |

Прил. 7 – Лекарственные препараты, используемые для сопроводительной терапии злокачественного новообразования бронхов и легкого

| Наименование лекарственного препарата (МНН) | Наличие ЛП в ЖН-ВЛП | Наличие ЛП в КР МЗ РФ (2020 г) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 01.07.2015 № 406ан «Об утверждении стандарта медицинской помощи(СМП) при злокачественных новообразованиях легкого (ЗНЛ) I-II ст (хирургическое эндоскопическое лечение)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1462н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи(СМП) при ЗНЛ III-IV ст (паллиативное эндоскопическое лечение)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1464н «Об утверждении стандарта первичной медицинской помощи(СМП) при генерализованном НМРЛ IIB-IV ст при наличии медицинских противопоказаний кХЛ(ХТЛ)» (средние сроки лечения 28 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1504н «Об утверждении стандарта при ЗНЛ 0-I стадии, функционально неоперабельной (ЭЛ)» (средние сроки лечения 6 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 788н «Об утверждении стандарта при НМРЛ I-IIIА стадии (ХТЛ)» (средние сроки лечения 10 дней) |
|---|---------------------|--------------------------------|--|---|---|--|---|
| Дексаметазон | да | да | да | да | нет | да | да |
| Альбумин | да | да | да | нет | нет | нет | нет |
| Фолиевая кислота | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Цианокобаламин | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Месна | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |
| Филграстим | да | да | нет | нет | нет | нет | нет |

| Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 784н «Об утверждении стандарта при НМРЛ II-III стадии (последоперационная ЛТ)» (средние сроки лечения 35 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 709н «Об утверждении стандарта при НМРЛ II-III ст (предоперационное ЛЛ)» (средние сроки лечения 40 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 695н «Об утверждении стандарта при НМРЛ II-III ст (последоперационная ЛТ), МРЛ IA-IIIВ ст (ЛТ по радиальной программе)» (средние сроки лечения 56 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 09.11.2012 № 694н «Об утверждении стандарта при МРЛ I-IV стадии с прогрессивным процессом (ХТЛ)» (средние сроки лечения 10 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗ РФ от 07.11.2012 № 684н «Об утверждении стандарта при ЗНЛ I-II стадии (хирургическое лечение)» (средние сроки лечения 15 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 №742 «Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 2)» (средние сроки лечения 65 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 № 742 "Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 3)» (средние сроки лечения 60 дней) | Наличие ЛП в стандарте (Приказ МЗиСР от 01.12.2005 № 742 "Об утверждении СМП большим со ЗНЛ и Бр (модель 4)» (средние сроки лечения 60 дней) |
|---|---|--|--|--|---|--|--|
| да | да | да | да | нет | да | да | да |
| нет | нет | нет | нет | да | да | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | да | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |



КЛИНИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
лекарственной терапии злокачественных новообразований легкого
(код по МКБ-10 – С34)
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29-33, стр. 15, ком. 536
Тел.: (495) 973-72-28, 665-34-36
Подписано в печать 16.12.2021. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. 8,75 л. Тираж 100 экз. Заказ 1163.