

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65

Цитирование: Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И. А., Деньгина Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 42–65.

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

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

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

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

Таблица 1. Стадирование рака легкого.

Стадия	T	N	M
Окультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c, T2a, b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a-c, T2a, b T3 T4	N2 N1 N0-1	M0 M0 M0
IIIB	T1a-c, T2a, b T3, T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любое T	Любое N	M1

Стадия	T	N	M
IVA	Любое T	Любое N	M1a M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз НМРЛ основывается на данных анамнеза, осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении, установленном на основании морфологического исследования, материал для которого может быть получен при биопсии или аспирате из первичной опухоли или метастатического очага (или экссудата). Предпочтительна гистологическая (допускается цитологическая) верификация диагноза. Следует стремиться к уточнению морфологической формы рака легкого: аденокарцинома/плоскоклеточный/крупноклеточный, при возможности — с использованием ИГХ исследования.

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических и ИГХ исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций и экспрессии PD-L1 в зависимости от стадии:

- при I–III стадии после радикального хирургического лечения «обязательный объем тестирования» включает определение мутаций гена EGFR 18–21 экзоны;
- при II–III стадии «обязательный объем тестирования» после радикального хирургического лечения включает определение уровня экспрессии PD-L1 методом ИГХ;
- при неоперабельной III стадии и IV стадии — «обязательный объем тестирования» [мутации гена EGFR 18–21 экзоны, транслокации ALK (в том числе, методом ИГХ), транслокации ROS1 (необходимо молекулярно-генетическое подтверждение в случае выявления методом ИГХ) и мутации BRAF V600E]; при отсутствии перечисленных активирующих мутаций ИГХ — исследование уровня экспрессии PD-L1 и «возможный объем тестирования» [транслокации RET, мутации c-MET, мутации 20 экзона HER2, мутации KRAS и транслокации генов семейства NTRK, определение последовательности вставок (инсерций) в 20 экзоне гена EGFR].

Расширенное молекулярно-генетическое тестирование может быть полезным не только для определения тактики лечения в рамках стандартов, но и для включения пациента в клинические исследования по изучению новых противоопухолевых препаратов, что может обеспечить значимую выгоду для пациента в сравнении со стандартным лечением. Молекулярно-генетическое и ИГХ исследование может быть оправдано и при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа или в случаях плоскоклеточного рака у некурящих молодых больных (< 50 лет). С учетом гетерогенности опухолей и появления новых мутаций в процессе терапии при прогрессировании целесообразны повторные биопсии с целью изменения лечебной тактики.

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

Определение уровня экспрессии PD-L1 методом ИГХ целесообразно у пациентов со II–III стадиями после радикального хирургического лечения для решения вопроса об объеме послеоперационного лекарственного лечения.

В редких ситуациях отсутствия гистологического материала и невозможности его получения, при наличии веских подтверждений опухолевой природы (например, хирургическое лечение в анамнезе с гистологическим подтверждением и последующей утерей гистологических препаратов) имеющегося неоперабельного заболевания возможно выполнение молекулярно-генетического исследования циркулирующей опухолевой ДНК. Негативный результат исследования циркулирующей опухолевой ДНК при молекулярно-генетическом исследовании не позволяет исключить наличие активирующих мутаций у 22% пациентов.

Выбор объема обследования зависит от объективного состояния больного, распространенности процесса, наличия и выраженности сопутствующей патологии, предполагаемого лечения и включает:

- сбор анамнеза и осмотр;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмму;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- в случае планирования хирургического этапа лечения — оценка функции лёгких: форсированная жизненная емкость лёгких (ФЖЕЛ); ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду); по возможности — диффузионный тест (DLCO);
- R-графию органов грудной клетки, оптимально — КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием;
- ФБС;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, шейно-надключичных зон (КТ с в/в контрастированием выполняется для уточнения характера изменений, выявленных при УЗИ или вместо УЗИ);
- радионуклидную диагностику костей скелета с R-логическим контролем выявленных изменений;
- МРТ/КТ головного мозга с контрастным усилением;
- биопсию опухоли с определением морфологического типа НМРЛ;
- в отдельных случаях показана ПЭТ-КТ;
- при подозрении на N2 необходима морфологическая верификация (трансбронхиальная/трансэзофагеальная пункция, медиастиноскопия, торакоскопия); при невоз-

возможности получения биопсийного материала показана ПЭТ-КТ для оценки распространенности опухолевого процесса; морфологическая верификация увеличенных, но ПЭТ-негативных лимфатических узлов не требуется;

- молекулярно-генетическое исследование и определение биомаркеров в опухоли: «обязательный объем» включает определение активирующих мутаций EGFR (18–21 экзон), транслокации ALK, транслокации ROS1, мутации BRAF V600E, экспрессия PD-L1 и «возможный объем» (транслокации гена RET, мутации пропуска 14 экзона гена c-MET, мутации гена KRAS, мутации 20 экзона гена HER2, определение последовательности вставок (инсерций) в 20 экзоне гена EGFR, транслокации генов семейства NTRK);
- для EGFR-позитивных больных при прогрессировании на фоне таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами первого и второго поколений показано выполнение повторных биопсий с определением мутации вторичной резистентности T790M с помощью молекулярно-генетического исследования.

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение больных немелкоклеточным раком легкого

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

3.1.1. Принципы лечения пациентов с 0–IIIA стадиями НМРЛ

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

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

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

следует детально обсудить возможные варианты терапии на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта.

Больным с I стадией адьювантная ХТ и ЛТ не рекомендованы.

Пациентам с распространенностью заболевания сT1–2N0 в случае невозможности хирургического лечения рекомендуется дистанционная стереотаксическая гипофракционная ЛТ по радикальной программе (высокодозное облучение).

Возможные режимы фракционирования:

- 7,5 Гр 8 фракций — при ультрацентральных опухолях¹;
- 12 Гр 5 фракций — при центральных опухолях;
- 20 Гр 3 фракции — при периферических опухолях.

Больным со IIa стадией и факторами высокого риска (вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, при условии возраста моложе 75 лет) рекомендована адьювантная терапия.

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

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

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

Проведение адьювантной ЛТ при I, II стадиях НМРЛ (T1–2N0) рекомендуется только при нерадикальной операции (R+) и невозможности повторного радикального хирургического вмешательства, так как это уменьшает риск рецидива. Проведение адьювантной ЛТ при I стадии после R1 резекции не показано, так как она не улучшает отдаленные результаты, в этой клинической ситуации необходимо проведение адьювантной ХТ. При II–III стадиях НМРЛ в случае нерадикальности операции рекомендована адьювантная ХТ и ЛТ, поскольку это способствует снижению риска рецидива.

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

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

Операбельными при IIIA стадии считаются:

- опухоли T4N0 с N0, доказанным с помощью инвазивных методов диагностики, и технической возможностью резекции R0;
- случаи поражения одной зоны лимфатических узлов N2, если поражение остальных лимфатических узлов исключено при биопсии; при многоуровневом поражении N2

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

лимфоузлов и возможности выполнения лобэктомии целесообразно рассмотреть опцию неоадъювантного лекарственного лечения (см. раздел, посвященный неоадъювантной терапии). Лечение в объеме пневмонэктомии при поражении N2 не дает преимуществ для пациента, и в этом случае целесообразно рассмотреть мультидисциплинарно опцию ХЛТ как альтернативу хирургическому лечению.

В случаях неоперабельного НМРЛ III стадии рекомендуется проведение ХЛТ по радикальной программе.

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

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

Пациентам с IIIA стадией заболевания, завершившим радикальный курс ХЛТ и не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ), рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом с целью улучшения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Начало терапии рекомендуется в ближайшее время после окончания ХЛТ. Поддерживающая терапия дурвалумабом у больных с драйверными мутациями в генах EGFR или ALK может быть ассоциирована с более низкой эффективностью.

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

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

В исследовании AEGEAN у резектабельных пациентов с IIA–IIIB (N2) стадиями без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK в качестве неоадъювантной терапии применялся дурвалумаб 1500 мг в комбинации с платиновым дуплетом (для неплоскоклеточного НМРЛ — «пеметрексед + цис/карбоплатин», для плоскоклеточного НМРЛ — «паклитаксел + карбоплатин» или гемцитабин + цис/карбоплатин») до 4 циклов до операции и возможностью продолжить иммунотерапию дурвалумабом в адъювантном режиме до 12 циклов. Первичные цели исследования были достигнуты: статистически значимо выше оказался уровень полных морфологических ответов и безрецидивный промежуток по сравнению только с неоадъювантной ХТ. Решение об адъювантном этапе терапии

принимается после операции с учетом результатов хирургического лечения, ответа на неоадъювантную терапию (pCR) и других факторов. Режимы для неоадъювантного этапа: дурвалумаб 1500 мг в виде 60-минутной в/в инфузии + ХТ (платиносодержащая) каждые 3 нед. до 4 циклов. Режим для адъювантного этапа терапии: дурвалумаб 1500 мг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 4 нед. в течение не менее 12 мес. или до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Рандомизированное исследование KEYNOTE-671 продемонстрировало значительное улучшение безрецидивной выживаемости, частоты большого патоморфологического ответа (< 10 % жизнеспособных опухолевых клеток) (mPR) и полного патоморфологического ответа (pCR) при использовании пембролизумаба в сочетании с неоадъювантной ХТ и далее, после операции, в качестве адъювантной терапии у пациентов со II–IIIВ стадиями НМРЛ. Режимы для неоадъювантного этапа: пембролизумаб 200 мг + ХТ (цисплатинсодержащая) 1 раз в 3 нед. до 4 циклов. Режим для адъювантного этапа терапии: пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. до 13 циклов.

Адъювантная ХТ рекомендуется пациентам НМРЛ II–III стадий при отсутствии противопоказаний и с учетом их функционального состояния.

Послеоперационная ЛТ не влияет на ОВ пациентов НМРЛ. Относительными показаниями к послеоперационной ЛТ могут являться:

- многоуровневое поражение лимфатических узлов, выявленное интраоперационно (выявление многоуровневого поражения медиастинальных лимфоузлов до операции в большинстве случаев является показанием для ХЛТ);
- поражение бифуркационных лимфоузлов при раке верхней доли;
- экстракапсулярное распространение при N2;
- поражение самого высокого из резецированных лимфатических узлов (потенциально не радикальная резекция);
- неадекватная лимфаденэктомия и/или N2 с выходом опухоли за пределы капсулы: рекомендуется ХЛТ (последовательный вариант) до 60 +/- 10% Гр в режиме стандартного фракционирования.

Рекомендуемые режимы адъювантной и неоадъювантной лекарственной терапии НМРЛ представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы адъювантной и неоадъювантной химиотерапии НМРЛ.

Цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни + винорелбин 25 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + винорелбин 25–30 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день + винорелбин 25 мг/м ² в/в или 60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Цисплатин 100 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни, каждые 4 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла

Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла
Цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12 (для неплоскоклеточного НМРЛ)
Карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день + паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день + винорелбин 25 мг/м ² в/в или 60 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни, каждые 3 нед., 4 цикла
Карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12 (для неплоскоклеточного НМРЛ)
Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно до 3 лет или развития непереносимой токсичности, после адъювантной ХТ или без нее (при делеции 19 экзона или мутации L858R в 21 экзоне)
Атезолизумаб 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 840 мг в/в каждые 2 нед. или 1680 мг в/в каждые 4 нед. до 1 года или развития непереносимой токсичности, после адъювантной ХТ (при гиперэкспрессии PD-L1 в ≥ 50% опухолевых клетках)
Ниволумаб ¹ 360 мг в/в кап. в 1-й день в комбинации с одним из режимов ХТ: 1) карбоплатин АUC5–6 в/в в 1-й день + паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день (для любого гистологического подтипа) или 2) цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни (для плоскоклеточного НМРЛ) или 3) цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., 3 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ)
Неoadъювантный этап: пембролизумаб ¹ 200 мг в/в в 1-й день в комбинации с одним из режимов ХТ: 1) цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни (для плоскоклеточного НМРЛ) или 2) цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед., 3 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ) Адъювантный этап: пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. до 13 циклов
Неoadъювантный этап: дурвалумаб ¹ 1500 мг в/в 60-минутная инфузия + ХТ (платиносодержащая) каждые 3 нед. до 4 циклов Адъювантный этап: дурвалумаб 1500 мг в/в каждые 4 нед. 12 циклов
Пембролизумаб ¹ 200 мг в/в каждые 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 нед., длительно, до 1 года

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

Неoadъювантная ХТ рекомендована пациентам с IIIA (N2) в количестве 2–4 циклов как этап комбинированного лечения.

Адъювантная ХТ рекомендована в количестве 4 циклов, начало — не позднее 8 нед. после операции.

Пациентам с IB–IIIA стадиями при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (делеции 19 экзона и мутация L858R в 21 экзоне) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы EGFR третьего поколения осимертинибом с целью улучшения безрецидивной и общей выживаемости. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (делеции 19 экзона и мутация L858R в 21 экзоне) адъювантная терапия осимертинибом позволяет увеличить безрецидивную и общую выживаемость независимо

от того, была ли проведена адъювантная ХТ до назначения осимертиниба, и может быть назначена как сразу после операции, так и после проведения адъювантной ХТ.

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

При выявлении экспрессии PD-L1 в 1–49% опухолевых клеток у пациентов с IIВ–IIIА, IIIВ (Т3 N2) стадиями или IIА стадией группы высокого риска и отсутствием делеции экзона 19 или мутаций 21 экзона L858R гена EGFR или перестроек гена ALK, получавших адъювантную ХТ, адъювантная терапия пембролизумабом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость.

3.1.2. Принципы лечения пациентов с неоперабельной III стадией НМРЛ

Стадии IIIВ и IIIС являются неоперабельными, для данной категории пациентов рекомендуется проведение одновременной (предпочтительно) или последовательной ХЛТ в качестве основного метода лечения. Планируемая СОД ЛТ в рамках ХЛТ должна составлять 60 Гр ($\pm 10\%$) в течение 6 нед. (перерывы в лечении снижают эффективность); рекомендуемые режимы ХТ при одновременной ХЛТ представлены в табл. 3. Режимы ХТ включают платиновые препараты: цисплатин или карбоплатин при противопоказаниях к цисплатину.

Одновременная ХЛТ дает более высокие результаты по сравнению с последовательной у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии, однако, она более токсична и рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл). При ослабленном состоянии пациента (по шкале ECOG 2 балла) рекомендуется последовательное применение ХТ и ЛТ. Вопрос о тактике ведения решается индивидуально на мультидисциплинарном консилиуме.

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

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

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

Дистанционная ЛТ первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов: ЛТ с IMRT, VMAT, IGRT, синхронизацией дыхания (минимально необходимые требования: 3D конформная ЛТ) РОД 2 Гр, СОД 60Гр +/- 10%Гр (КТ, ПЭТ).

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

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

Паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в + карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 3–4 курса
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в + цисплатин 75 мг/м ² в/в или карбоплатин АUC5 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 и 29–33-й дни + цисплатин 50 мг/м ² в/в в 1-й, 8-й, 29-й, 36-й дни одновременно с ЛТ
Паклитаксел 45–50 мг/м ² в/в еженедельно + карбоплатин АUC2 в/в еженедельно одновременно с ЛТ

После завершения ХЛТ в одновременном или последовательном вариантах пациентам, не имеющим признаков прогрессирования заболевания (контрольное КТ ОГК и УЗИ органов брюшной полости, другие дополнительные исследования по показаниям целесообразно проводить непосредственно после окончания ХЛТ) и противопоказаний к иммунотерапии рекомендуется консолидирующая (или адъювантная) иммунотерапия дурвалумабом независимо от уровня экспрессии PD-L1. Препарат назначается в дозе 10 мг/кг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 2 нед. либо в дозе 1500 мг в виде 60-минутной в/в инфузии каждые 4 нед. в течение не менее 12 мес. или до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Поддерживающая терапия дурвалумабом у больных с драйверными мутациями в генах EGFR или ALK может быть ассоциирована с более низкой эффективностью.

Пациентам с неоперабельными локорегиональными рецидивами после радикального хирургического лечения возможно проведение ХЛТ. Рекомендуется проведение 3–4 циклов ХТ перед ЛТ, либо 2–4 циклов ХТ одновременно с ЛТ. После окончания ЛТ в отсутствие признаков прогрессирования процесса рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении консолидирующей иммунотерапии дурвалумабом в течение 12 месяцев. Для достижения максимальной эффективности и безопасности комбинированного лечения (ХЛТ + иммунотерапия) крайне важным является мультидисциплинарное планирование стратегии лечения пациентов с III стадией НМРЛ, преемственность между специалистами, сокращение сроков между окончанием ХЛТ и началом иммунотерапии.

При противопоказаниях к ХЛТ рекомендуется проводить системное лекарственное лечение (см. раздел 3.1.3.1), включая молекулярно-направленное и иммунотерапию. При наличии противопоказаний к проведению химиотерапии возможно рассмотреть вариант проведения ЛТ в монорежиме.

3.1.3. Принципы лечения пациентов с IV стадией НМРЛ

Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества за счет

эффективного контроля симптомов болезни. Раннее начало противоопухолевой, поддерживающей и сопроводительной симптоматической терапии увеличивает продолжительность жизни. Рекомендуется назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов (табл. 4).

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

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

3.1.3.1. Лекарственная терапия I линии при IV стадии НМРЛ

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

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

Цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день + винорелбин 25–30 мг/м ² в/в или 60–80 мг/м ² внутрь в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC5–6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. + паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в в 1-й день ± бевацизумаб 15 мг/кг в/в каждые 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме)
Цисплатин 80 мг/м ² в/в в 1-й день + гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Цисплатин 75 мг/м ² в/в (или карбоплатин AUC5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед. + пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день с премедикацией фолиевой кислотой и вит. B12 за 5–7 дней до начала курса ± бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до прогрессирования (при аденокарциноме) ¹
Цисплатин 75–80 мг/м ² в/в в 1-й день + этопозид 120 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед.
Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни каждые 3 нед.
Винорелбин 25–30 мг/м ² в/в или 60–80 мг/м ² внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.
Гемцитабин 1000–1250 мг/м ² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед.
Доцетаксел 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед.
Пеметрексед 500 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. с премедикацией фолиевой кислотой и вит. B12 за 5–7 дней до начала курса (при неплоскоклеточном НМРЛ)
Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 в ≥ 50% опухолевых клеток длительно, до 2 лет (при НМРЛ без активирующих мутаций)
Пембролизумаб 400 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 6 нед. для пациентов с экспрессией PD-L1 в ≥ 50% опухолевых клеток длительно, до 2 лет (при НМРЛ без активирующих мутаций)
Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия + пеметрексед 500 мг/м ² в/в + цисплатин 75 мг/м ² (карбоплатин AUC5) в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности, пембролизумаб — до 2 лет (только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций)

Пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м ² в/в + карбоплатин АУС6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности, до 2 лет (при плоскоклеточном НМРЛ)
Пембролизумаб 200 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 3 нед. длительно, до 2 лет (для пациентов с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток при НМРЛ без активирующих мутаций в случае непереносимости ХТ)
Пембролизумаб 400 мг в/в 30-минутная инфузия каждые 6 нед. длительно, до 2 лет (для пациентов с экспрессией PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток при НМРЛ без активирующих мутаций в случае непереносимости ХТ)
Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м ² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м ²) + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплюскоклеточном НМРЛ). В случае клинической необходимости перед началом терапии атезолизумабом пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию
Атезолизумаб назначается в дозах: <ul style="list-style-type: none"> • 840 мг в/в каждые 2 нед.; • 1200 мг в/в каждые 3 нед.; • 1680 мг в/в каждые 4 нед. Для пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (позитивное окрашивание мембраны $\geq 50\%$ опухолевых клеток или $\geq 10\%$ иммунокомпетентных клеток)
Ниволумаб 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. + ипилимумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 6 нед. Продолжительность двойной иммунотерапии — до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет
Ниволумаб 360 мг в/в 1 раз в 3 нед. + ипилимумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 6 нед. + 2 цикла ХТ 1 раз в 3 нед. (при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг/м ² в/в + карбоплатин АУС6 в/в капельно 1 раз в 3 нед.; при неплюскоклеточном НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м ² в/в + цисплатин 75 мг/м ² (карбоплатин АУС5 или 6) в/в капельно 1 раз в 3 нед.); продолжительность двойной иммунотерапии — до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет
Дурвалумаб ¹ 1500 мг в/в + тремелиумаб ² 75 мг в/в 1 раз каждые 3 нед. до 4 циклов + ХТ 1 раз в 3 нед. \times 4 цикла, (при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 175–200 мг/м ² в/в + карбоплатин АУС5–6 в/в капельно 1 раз в 3 нед.; при неплюскоклеточном НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м ² в/в + цисплатин 75 мг/м ² (карбоплатин АУС5–6) в/в капельно 1 раз в 3 нед.) затем — монотерапия дурвалумабом 1500 мг в/в 1 раз в 4 нед. + тремелиумаб 75 мг в/в 1 раз на 16-й нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности. Если в составе ХТ был пеметрексед, то он может быть продолжен дальше 1 раз в 4 нед. одновременно с дурвалумабом
Гефитиниб по 250 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR 19 и 21 экзонах)
Эрлотиниб по 150 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR 19 и 21 экзонах)
Рамуциумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 нед. + эрлотиниб 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR в 18, 19 и 21 экзонах)
Бевацизумаб 15 мг/кг в/в кап. каждые 3 нед. + эрлотиниб 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR в 18, 19 и 21 экзонах)
Афатиниб 40 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)

Осимертиниб ¹ 80 мг внутрь ежедневно + пеметрексед 500 мг/м ² в/в + карбоплатин АUC5/цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия осимертинибом и пеметрекседом длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующих мутаций EGFR)
Кризотиниб по 250 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности в I линии терапии (при транслокации ALK, ROS1)
Церитиниб 450 мг/сут. внутрь ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности в I линии терапии, после прогрессирования на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости (при транслокации ALK)
Алектиниб 600 мг 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при транслокации ALK в I линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости)
Лорлатиниб 100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно в течение длительного времени до прогрессирования или развития непереносимой токсичности (при транслокации ALK в I линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии алектинибом или церитинибом в I линии либо после применения кризотиниба и как минимум еще одного ингибитора тирозинкиназы ALK)
BRAF/MEK ингибиторы: дабрафениб по 150 мг 2 раза/сут. внутрь и траметиниб 2 мг/сут. внутрь; оба препарата принимаются ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при наличии активирующей мутации BRAF V600E)
Капматиниб по 400 мг 2 раза в сутки ежедневно длительно (при мутации гена c-MET)
Энтректиниб 600 мг × 1 раз/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности в I линии терапии (при транслокациях ROS1 и NTRK) Ларотрентиниб по 100 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности в I линии терапии (при транслокациях NTRK)
Селперкатиниб ¹ 160 мг × 2 раза/сут. внутрь ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности (при весе пациента менее 50 кг — 120 мг × 2 раза/сут).

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

² Препарат не одобрен к применению в РФ.

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

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

Бевацизумаб рекомендуется назначать в сочетании с ХТ только больным неплоскоклеточным НМРЛ в удовлетворительном состоянии, не имеющим противопоказаний для его введения (отсутствие прорастания крупных сосудов, серьезной сопутствующей патологии и т. д.). После окончания ХТ при контроле над ростом опухоли и удовлетворительной переносимости введение бевацизумаба можно продолжить в качестве поддерживающей терапии и применять до прогрессирования болезни.

При стабилизации или частичном/полном регрессе опухоли после 4–6 циклов лечения и хорошей переносимости рекомендуется проведение поддерживающей терапии. В качестве

поддерживающей терапии при неплоскоклеточном НМРЛ рекомендуется применение пеметрекседа или бевацизумаба или их комбинации, если эти препараты входили в схему лечения.

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

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

Рекомендуется проводить обследование с использованием методов объективной визуализации проявлений опухолевого процесса для контроля эффективности до начала лечения и далее 1 раз в 1,5–3 мес. с учетом клинических показаний. Рекомендуется изменять один и тот же метод оценки, использованный до начала лечения.

3.1.3.2. Иммуноterapia диссеминированного НМРЛ

Новым направлением лекарственного лечения больных диссеминированным НМРЛ является иммуноterapia, в частности — ингибиторы контрольных точек иммунного надзора. В качестве иммунотерапии I линии при отсутствии активирующих мутаций в гене EGFR или транслокации ALK/ROS1 при распространенном НМРЛ с экспрессией PD-L1 \geq 50% опухолевых клеток рекомендуются МКА пембролизумаб (200 мг в/в 30 мин. каждые 3 нед.; 400 мг в/в 30 мин. каждые 6 нед.) или с экспрессией PD-L1 \geq 50% опухолевых клеток/с экспрессией PD-L1 \geq 10% иммунных клеток атезолизумаб (840 мг в/в каждые 2 нед.; 1200 мг в/в каждые 3 нед.; 1680 мг в/в каждые 4 нед.).

Пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с любым (или неизвестным) статусом PD-L1 может быть рекомендована двойная иммуноterapia ниволумабом 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 2 нед. и ипилиумабом 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет.

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

В случае агрессивного течения и/или при наличии симптомов, связанных с распространенностью опухолевого процесса, целесообразно применение комбинированной химиоиммунотерапии. У больных распространенным неплоскоклеточным НМРЛ независимо

от статуса PD-L1 рекомендуется комбинированная иммунотерапия + ХТ с использованием следующих режимов:

- 1) пембролизумаб 200 мг в/в + пеметрексед 500 мг/м² в/в + цисплатин 75 мг/м² в/в (карбоплатин AUC5 в/в) 1 раз в 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций; данная комбинация применяется у пациентов без активирующих мутаций EGFR или ALK;
- 2) атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) + карбоплатин AUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ); перед началом использования данной комбинации пациенты с активирующими мутациями в генах EGFR или ALK должны получить таргетную терапию. Эта комбинация продемонстрировала наивысшую эффективность у пациентов с большим объемом опухоли (сумма наибольших диаметров измеряемых очагов ≥ 108 мм или среднее число висцеральных метастазов ≥ 2), а также при локализации метастазов в головном мозге, печени.
- 3) двойная иммунотерапия ниволумаб 360 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед. + ипилиумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед. в сочетании с двумя циклами двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины (при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин AUC6 в/в капельно 1 раз в 3 нед.; при неплоскоклеточном НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² (карбоплатин AUC5 или 6) в/в капельно 1 раз в 3 нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимально — до 2 лет; комбинация ниволумаба и ипилиумаба в клинических исследованиях продемонстрировала преимущество в когортах пациентов с плоскоклеточным раком лёгкого, а также при отсутствии экспрессии PD-L1.
- 4) двойная иммунотерапия дурвалумабом¹ 1500 мг и тремелиумабом² 75 мг в/в 1 раз каждые 3 нед. до 4 циклов + ХТ 1 раз в 3 нед. × 4 цикла, с последующей монотерапией дурвалумабом 1500 мг 1 раз в 4 нед. + тремелиумаб 75 мг в/в 1 раз на 16-й нед. до прогрессирования или непереносимой токсичности. Если в составе ХТ был пеметрексед, то он может быть продолжен с периодичностью 1 раз в 4 нед. одновременно с дурвалумабом. Данный режим терапии позволяет достичь наибольшего преимущества у пациентов с неплоскоклеточным раком легкого, низким уровнем экспрессии PD-L и при наличии мутации KRAS.

Больным распространенным плоскоклеточным раком легкого независимо от статуса PD-L1 может быть рекомендована комбинированная иммунотерапия + ХТ в режимах:

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

² Препарат не одобрен к применению в РФ.

- 1) пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия пембролизумабом в прежней дозе до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб — до 2 лет);
- 2) двойная иммунотерапия: ниволумаб 360 мг в/в капельно 1 раз в 3 нед. + ипилиму-маб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 6 нед. в сочетании с двумя циклами двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины: при плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг/м² в/в + карбоплатин АУС6 в/в капельно 1 раз в 3 нед., при неплюскоклеточном НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² (или карбоплатин АУС5–6) в/в кап 1 раз в 3 недели;
- 3) комбинация ниволумаба и ипилиумаба в сочетании с двумя циклами ХТ в клинических исследованиях продемонстрировала преимущество в когортах пациентов с плоскоклеточным раком лёгкого, а также при отсутствии экспрессии PD-L1.

3.1.3.3. Лекарственная терапия II линии при IV стадии НМРЛ

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

Предпочтительным после I линии платиносодержащей поли- или монохимиотерапии является назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета анти-PD-L1 МКА, если они не назначались в первой линии: ниволумаба или атезолизумаба (независимо от уровня экспрессии PD-L1) или пембролизумаба при экспрессии PD-L1 в $\geq 1\%$ опухолевых клеток. Повторное назначение препаратов этого класса возможно во II–III линиях, если I линия иммунотерапии была завершена без признаков прогрессирования опухоли и/или без непереносимой токсичности. Лечение проводится непрерывно до прогрессирования или непереносимой токсичности.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

После платиносодержащих режимов первой линии НМРЛ (без предшествующей или с предшествующей иммунотерапией) возможно также назначение терапии рамуциру-

мабом в комбинации с доцетакселом 75 мг/м² в/в капельно каждые 3 нед. до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Рекомендуемая доза рамуцирумаба составляет 10 мг/кг в/в каждые 3 нед. Ослабленным пациентам (объективное состояние по шкале ECOG 2 балла) рекомендуется монотерапия пеметрекседом, доцетакселом, гемцитабином, винорелбином или иммунотерапия до клинического прогрессирования, если эти препараты не использовались в I линии (табл. 4).

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

Замена одного иммуноонкологического препарата на другой не рекомендуется, но возможна по административным причинам.

3.1.3.4. Молекулярно-направленная терапия НМРЛ IV стадии: EGFR(+), ALK(+), ROS1(+), BRAF(+), ex14 c-MET(+), NTRK(+), ex20 HER2(+), RET(+), KRAS G12C(+)

Молекулярно-направленная терапия рекомендуется всем пациентам, имеющим в опухоли соответствующую молекулярную мишень для ее применения, независимо от времени выявления молекулярного повреждения, характера, длительности и эффективности предшествующего лечения; таргетное лечение (тирозинкиназные ингибиторы) может быть назначено пациентам в ослабленном состоянии, включая случаи ECOG 3–4. С учетом высокой эффективности, хорошей переносимости и менее выраженного негативного влияния на качество жизни таргетная терапия должна рассматриваться как предпочтительная опция лечения в сравнении с ХТ. Молекулярно-направленная (таргетная) терапия проводится непрерывно до появления клинических признаков прогрессирования процесса, однако, при локальном прогрессировании (олигометастатический процесс, например, в головном мозге) рекомендуется продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной ЛТ (стереотаксической или всего объема головного мозга) или хирургическим удалением солитарного очага.

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

Для пациентов с делецией 19 экзона и мутацией L858R в 21 экзоне гена EGFR в качестве терапии I линии рекомендуются ингибиторы тирозинкиназы EGFR гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб или комбинированный режим бевацизумаба/рамуцирумаба с эрлотинибом и осимертинибом с ХТ (табл. 4). Добавление ХТ к осимертинибу позволяет улучшить ВБП по сравнению с монотерапией осимертинибом на основании результатов исследования III фазы FLAURA-2.

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

Назначение афатиниба при делеции в 19 экзоне гена EGFR в I линии лечения позволяет увеличить ОВ в сравнении с ХТ.

Афатиниб и осимертиниб являются препаратами выбора при редких мутациях в гене EGFR, в том числе в 18 и некоторых вариантах мутаций в 20 и 21 экзонах, например L861Q. В этих случаях требуется консультация генетика с целью определения потенциальной чувствительности к таргетной терапии.

Если мутация EGFR выявлена после начала ХТ I линии, ХТ рекомендуется завершить (при эффективности — после 4 циклов) и перейти на ингибиторы тирозинкиназы EGFR. Поддерживающая ХТ после 4 циклов нецелесообразна.

При системном прогрессировании на фоне I линии таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ первого-второго поколений рекомендуется оценить возможность ребиопсии или исследование плазмы (с определением мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК) с целью уточнения механизма резистентности для определения дальнейшей тактики лечения. При выявлении мутации EGFR T790M на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ EGFR первого и второго поколений рекомендовано назначение осимертиниба. В качестве альтернативы (при невозможности своевременного назначения осимертиниба, а также при отсутствии мутации T790M или прогрессировании на терапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR) рекомендуется ХТ с включением платиносодержащих дуплетов (см. раздел 3.1.3.1) или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в (для пациентов монголоидной расы — 175 мг/м²) + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. Монотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета этим пациентам может быть рекомендована при исчерпанности стандартных вариантов лечения по решению консилиума.

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

- алектиниб 600 мг внутрь 2 раза/сут.
- лорлатиниб 100 мг внутрь 1 раз/сут.
- церитиниб 450 мг/сут внутрь.
- кризотиниб 250 мг внутрь 2 раза/сут.

При метастатическом поражении головного мозга наибольшую внутримозговую эффективность проявляют алектиниб и лорлатиниб; алектиниб статистически значимо увеличивает время до внутримозговой прогрессии ALK-позитивного НМРЛ. Алектиниб в I линии лечения позволяет увеличить ОВ в сравнении с кризотинибом.

При выявлении транслокации ALK после начала I линии нетаргетной терапии такую терапию рекомендовано завершить (при эффективности провести до 4 курсов) и перейти на таргетную терапию.

У пациентов с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии кризотинибом оптимальной является II линия таргетной терапии церитинибом или алектинибом. При невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK второго поколе-

ния показана платиносодержащая ХТ с пеметрекседом и, при отсутствии противопоказаний, — бевацизумабом или химиоиммунотерапия 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 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности. Пациентам с транслокацией ALK при прогрессировании на фоне терапии алектинибом или церитинибом в I линии лечения рекомендуется II линия таргетной терапии лорлатинибом по 100 мг внутрь 1 раз в сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности. При невозможности своевременного назначения ингибиторов ALK третьего поколения показана ХТ или химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + 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 цикла, в дальнейшем — поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности.

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

При выявлении транслокации в гене ROS1 рекомендована таргетная терапия кризотинибом или энтректинибом. Энтректиниб обладает более высокой интракраниальной эффективностью по сравнению с кризотинибом, оказывая протективное действие в отношении метастазирования в головной мозг. При прогрессировании на фоне таргетной терапии кризотинибом или энтректинибом может быть рекомендована платиносодержащая ХТ или таргетная терапия ROS1-ингибиторами последующих поколений (церитиниб¹, лорлатиниб¹).

При мутации BRAF V600E возможным режимом I 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 I линии ХТ целесообразно ее продолжение до 4 циклов, при прогрессировании возможно назначить таргетную терапию.

Препарат капматиниб показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене с-MET, приводящей к выпадению 14 экзона (METex14). Среди пациентов с НМРЛ с мутацией с-MET общий ответ наблюдался у 41% пациентов, получавших ранее одну или две линии терапии, и у 68% пациентов, ранее не получавших лечение. Медианы ВБП составили 5,4 и 12,4 мес. а общей продолжительности жизни — 13,6 и 20,8 мес. соответственно. При приеме капматиниба интракраниальный эффект достигается более чем в половине случаев у пациентов с НМРЛ METex14 с метастазами в головном мозге. При применении капматиниба у пациентов с НМРЛ METex14 с метастазами в головном мозге в рамках

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

ретроспективного неинтервенционного когортного исследования отмечены показатели медианы ВБП 14,1 мес. в общей когорте пациентов, частота объективного ответа — 85% и частота интракраниального ответа — 85% среди пациентов, не получавших ранее ЛТ. В случае, если назначение капматиниба невозможно, может быть рекомендована терапия кризотинибом¹, при этом частота объективного эффекта при его использовании достигает 32%. При прогрессировании на фоне ингибиторов рецепторной тирозинкиназы MET пациентам с HMPЛ METex14 может быть рекомендована платиносодержащая ХТ.

При плоскоклеточном HMPЛ в III и последующих линиях лечения может быть рекомендована молекулярно-направленная терапия афатинибом. При эффективности/стабилизации рекомендуется продолжение лечения до клинического прогрессирования.

При выявлении активирующей мутации HER2 (ERBB2) в I линии терапии рекомендовано назначение стандартных опций терапии, как при HMPЛ без активирующих мутаций. В качестве предпочтительной опции второй и последующих линий терапии рекомендована терапия трастузумабом дерукстеканом¹ 5,4 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Монотерапия трастузумабом и афатинибом не рекомендована в связи с низкой частотой объективных ответов в данной когорте пациентов. Среди пациентов с мутацией HER2 (ERBB2), получивших как минимум одну предшествующую линию противоопухолевой терапии, в группе трастузумаба дерукстекана в дозе 5,4 мг/кг частота объективного ответа составила 57,7% при медиане длительности ответа 8,7 мес.

При выявлении реарранжировки гена NTRK может быть рекомендован ларотректиниб 100 мг 2 раза в день до прогрессирования или неприемлемой токсичности или энтректиниб в дозе 600 мг 1 раз в день.

При выявлении транслокаций в гене RET у пациентов с распространенным HMPЛ без предшествующего таргетного лечения может быть рассмотрено использование монотерапии RET ингибиторами селперкатинибом¹, пралсетинибом², продемонстрировавшими высокие показатели объективного ответа и ВБП. При бессимптомном метастатическом поражении вещества головного мозга у пациентов при транслокации в гене RET начало лечения с ингибитора протеинкиназ увеличивало показатели выживаемости.

Соторасиб может быть рекомендован в качестве монотерапии взрослых пациентов с распространенным HMPЛ с мутацией KRAS G12C, у которых наблюдается прогрессирование по крайней мере после одной предшествующей линии системной терапии (в т. ч. ИТ). Соторасиб продемонстрировал улучшение ВБП по сравнению с доцетакселом у предлеченных пациентов с HMPЛ и мутацией KRAS G12C. Медиана ВБП в группе соторасиба составила 5.6 мес. против 4.5 мес. в группе доцетаксела (OR = 0.66, p = 0.002). Показатель 12-месячной ВБП составил 24.8% при лечении соторасибом по сравнению с 10.1% на терапии доцетакселом. Частота объективных эффектов достигла 41% при медиане

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

² Препарат не одобрен к применению в РФ.

продолжительности ответа 12.3 мес., частота контроля заболевания составила 84%. Долгосрочное клиническое преимущество наблюдалось при экспрессии PD-L1, включая опухоли с низкой экспрессией PD-L1 и ко-мутациями STK11.

3.1.3.5. Лечение при метастазировании в головной мозг

Метастазы в головном мозге (МГМ) — частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном — аденокарциномы (до 30%). Рекомендуется локальное лечение при выявлении в ГМ единичных метастазов: стереотаксическая ЛТ. При множественном церебральном метастатическом поражении (5 и более метастазов) рекомендуется ОВГМ (РОД 2,5 Гр (15 фракций) до СОД 37,5 Гр; РОД 3 Гр (10 фракций) до СОД 30 Гр). С учетом высокого риска развития нейрокогнитивных осложнений необходимо стремиться к применению ОВГМ в более позднее время. Для уменьшения риска развития когнитивных нарушений при ОВГМ возможно назначение мемантина (1-я неделя — 5 мг внутрь утром; 2-я неделя — 5 мг внутрь утром и вечером; 3-я неделя — 10 мг внутрь утром и 5 мг внутрь вечером; 4–24-я недели — по 10 мг внутрь утром и вечером). Терапия начинается с 1-го дня ОВГМ. В отдельных клинических ситуациях у пациентов с множественными метастазами в ГМ (5 и более очагов), с хорошим прогнозом ОВ, отсутствием или стабилизацией экстракраниальных метастазов и наличием резервов лекарственной противоопухолевой терапии возможно проведение стереотаксической ЛТ в режиме радиохирургии или гипофракционирования в самостоятельном варианте лечения.

При симптомных метастазах в ГМ нейрохирургическое лечение рекомендуется при:

- наличии крупного метастатического очага в головном мозге (более 4 см), когда проведение стереотаксической ЛТ сопряжено с высоким риском осложнений;
- наличии метастазов в ГМ, определяющих клиническую картину внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии угрозы блокирования ликворных путей;
- наличии клинических ситуаций, контроль которых невозможен с помощью других лечебных мероприятий (радиорезистентный локальный рецидив после стереотаксической ЛТ симптомный радионекроз, резистентный к проводимой терапии).

Добавление к локальному лечению ЛТ на весь объем ГМ улучшает интракраниальный контроль.

При бессимптомном метастатическом поражении ГМ у пациентов с высоким (более 50% опухолевых клеток) уровнем экспрессии PD-L1 без драйверных мутаций (за исключением KRAS) в I линии терапии рекомендуется применение пембролизумаба. В остальных случаях у пациентов без драйверных мутаций применение ЛТ (при возможности стереотаксическое облучение) должно быть рассмотрено уже в дебюте заболевания. При наличии симптомных метастазов у пациентов, которым планируется терапия ингибиторами контрольных точек применение бевацизумаба позволяет снизить или вовсе исключить применение ГКС. В такой клинической ситуации целесообразно рассмотреть применение бевацизумаб-содержащих режимов химиоиммунотерапии.

При бессимптомном метастатическом поражении ГМ у пациентов с активирующими мутациями EGFR, транслокациями ALK, ROS-1, NTRK, мутациями BRAF, METex14

рекомендуется начинать лечение с ингибиторов тирозинкиназ. Такой же подход может быть рассмотрен и у пациентов с симптомными метастазами в ГМ, однако в этом случае решение должно быть тщательно взвешено с учётом экстракраниального распространения заболевания, общесоматического статуса, риска первичной резистентности к ИТК (около 20% пациентов).

Осимертинибу у пациентов с активирующими мутациями EGFR, алектиниб, лорлатиниб у пациентов с активирующими мутациями ALK, лорлатиниб и энтректинибу у пациентов с активирующими мутациями ROS-1 обладают преимуществом в отношении интракраниального контроля и ВБП по сравнению с ингибиторами тирозинкиназ первого поколения при классических мутациях в I линии терапии. С учетом меньшей эффективности ИТК EGFR, ALK, ROS-1 первого поколения в отношении интракраниального контроля, если в I линии терапии рассматривается их применение, то ЛТ (при возможности — стереотаксическое облучение) должна быть рассмотрена уже в дебюте заболевания. Применение ИТК второго-третьего поколений позволяет отложить применение ЛТ до интракраниального прогрессирования. Этот же принцип распространяется на пациентов с лептоменингеальными поражениями.

Применение ИТК, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер, позволяет снижать риск интракраниального прогрессирования. Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении осимертиниба в 3 раза ниже по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы EGFR первого поколения (8% против 24%). Афатиниб демонстрирует эффективность у пациентов с МГМ, а также снижает риск возникновения метастазов в ЦНС *de novo* по сравнению с ХТ. Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении афатиниба составляет 24,5%, что сопоставимо с ИТК первого поколения. Однако дополнительный анализ исследований Lux-Lung 3,6,7, в котором оценивались 485 пациентов без исходных метастазов в ЦНС, показал, что риск развития ЦНС метастазов *de novo* был очень низок: 1,3% — за 6 мес.; 2,6% — за 12 мес.; 5,3% — за 2 года и 6,4% — за все время исследования (48 мес.).

Кумулятивная частота прогрессирования в ЦНС через 12 мес. при применении алектиниба в 4 раза ниже по сравнению с ингибитором тирозинкиназы ALK первого поколения кризотинибом (9,4% против 41,4%). Частота прогрессирования МГМ при применении энтректиниба в группе пациентов с ROS-1 транслокацией без исходных метастазов составила 1%, а медиана ВБП в этой подгруппе — 25,2 мес.

При изолированном прогрессировании МГМ на фоне проводимой терапии ИТК или ингибиторами PD/PD-L1 целесообразно рассмотреть применение локальных методов интракраниального контроля (стереотаксическая ЛТ или ОВГМ (при множественном поражении)) с продолжением ранее проводимого лекарственного лечения.

При симптомных МГМ рекомендуется назначение ГКС для уменьшения отека вещества мозга; минимально необходимую дозу стероидов следует использовать в течение как можно более короткого времени с попыткой уменьшения дозы всякий раз, когда это возможно. Начальная доза дексаметазона составляет 4–8 мг/сут. Пациентам с обширным отеком в сочетании и без масс-эффекта следует назначать стероиды не менее чем за 24 часа до начала ЛТ.

Пациенты с высоким риском желудочно-кишечных побочных эффектов (например, пациенты, имеющие в анамнезе язвы/кровотечение из ЖКТ, принимающие НПВС или антикоагулянты) должны получать H₂-блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

Дозы дексаметазона снижаются постепенно, в течение 2 недель и более с учетом индивидуальной динамики клинических симптомов и возможных осложнений стероидной терапии. Снижение/отмена ГКС (дексаметазона) до хирургического удаления и/или ЛТ нецелесообразно.

Назначение и прием ГКС осуществляется в 1–3 приема внутрь (при суточных дозах менее 4 мг) или в/м, в соответствии с циркадным ритмом, с максимальными дозами в утренние часы и последним приемом не позднее 16–17 часов.

Бевацизумаб у пациентов с МГМ и наличием неврологической симптоматики, обусловленной радионекрозом и обширным отеком мозга после ЛТ, резистентным к проводимой стандартной противоотечной терапии, назначается как средство коррекции постлучевых изменений. Следует рассмотреть вопрос о терапии бевацизумабом у пациентов с противопоказаниями к назначению ГКС, наличием радионекроза и локального рецидива (по данным ПЭТ-КТ с тирозином и метионином) в ранее облученном очаге с целью минимизации объема повторного облучения. Доза бевацизумаба составляет 5 мг/кг массы каждые 2 нед. или 7,5 мг/кг каждые 3 нед. и проводится до регресса симптомов или улучшения рентгенологической картины (обычно 4–6 введений).