

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАК ЛЕГКОГО

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1. **Название протокола:** Рак легкого.

2. **Код протокола:**

3. **Код(ы) МКБ - 10:**

C 34 Злокачественное новообразование бронхов и легкого.

4. Сокращения, используемые в протоколе:

| | |
|-------|--|
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| АЧТВ | активированное частичное тромбопластиновое время |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| в/в | внутривенно |
| в/м | внутримышечно |
| ГР | грей |
| ЕД | единицы |
| ЖКТ | желудочно – кишечный тракт |
| ЗНО | злокачественное новообразование |
| ИГХ | иммуно-гистохимическое исследование |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| КТ | компьютерная томография |
| ЛТ | лучевая терапия |
| МРТ | магнитно-резонансная томография |
| НМРЛ | немелкоклеточный рак легкого |
| ОАК | общий анализ крови |
| ОАМ | общий анализ мочи |
| ПЭТ | позитронно –эмиссионная томография |
| РОД | разовая очаговая доза |
| СОД | суммарно-очаговая доза |
| ССС | сердечно- сосудистая система |
| УЗДГ | ультразвуковое доплерография |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ЭКГ | электрокардиограмма |
| ЭхоКГ | эхокардиография |

TNM

Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

5. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: онкологи, хирурги, терапевты, врачи общей практики, пульмонологи, фтизиатры.

II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

Шкала уровня доказательности:

| | |
|-----|---|
| A | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| B | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| C | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++)или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов. |
| GPP | Наилучшая фармацевтическая практика. |

8. Определение:

Рак легкого – опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в слизистой оболочке бронха, бронхиол и слизистых бронхиальных желез. [1,2,3,4,5] (УД-А)

9. Клиническая классификация: (наиболее распространенные подходы, например: по этиологии, по стадии и т.д.).

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ [6] (УД-А):

- Плоскоклеточный рак (эпидермоидный)

1. папиллярный
2. светлоклеточный

3. мелкоклеточный

4. базалиоидный

• **Мелкоклеточный рак**

1. комбинированный мелкоклеточный рак

• **Аденокарцинома**

1. мешанноклеточная аденокарцинома

2. ацинарная аденокарцинома

3. папиллярная аденокарцинома

4. бронхиолоальвеолярная аденокарцинома

• слизистая

• неслизистая

• смешанная

5. солидная аденокарцинома с образованием слизи

• фетальная

• муцинозная (коллоидная)

• муцинозная цистаденокарцинома

• светлоклеточная

• круглоклеточная

Крупноклеточный рак

1. нейроэндокринный

• смешанный крупноклеточный

• базалиоидная карцинома

• лимфоэпителиомаподобный рак

• гигантоклеточный рак с рабдоидным фенотипом

• светлоклеточный рак

Железисто-плоскоклеточный рак

• **Саркоматоидная карцинома**

1. полиморфная карцинома

2. веретенноклеточная карцинома

3. гигантоклеточная карцинома

4. карциносаркома

5. пульмонарная бластома

• **Карциноидная опухоль**

1.типичная

2.атипичная

Рак бронхиальных желез

1. аденокистозный рак

2. мукоэпидермоидный рак

3. эпителиальномиоэпителиальный рак

Плоскоклеточный рак in situ

Мезенхимальные опухоли.

1.эпителиальная гемангиоэндотелиома

2.ангиосаркома

3.плевропульмональная бластома

4. хондрома

5. перибронхиальная миофибробластическая опухоль

Диффузный легочный лимфоангиоматоз

1. воспалительная миофибробластная опухоль

2. лимфоанглейомиоматоз

3. синовиальная саркома

- монофазная
- бифазная

1. легочная артериальная саркома

2. легочная венозная саркома

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЛЕГКОГО ПО TNM [6] (УД-А)

Анатомические области

1. Главный бронх

2. Верхняя доля

3. Средняя доля

4. Нижняя доля

Региональные лимфатические узлы

Региональными лимфатическими узлами являются внутригрудные узлы (узлы средостения, ворот легкого, долевыe, междолевыe, сегментарные и субсегментарные), узлы лестничной мышцы и надключичные лимфатические узлы.

Определение распространения первичной опухоли (Т)

T_x – первичная опухоль не может быть оценена или присутствие опухоли доказано по наличию злокачественных клеток в мокроте или смыва из бронхиального дерева, но опухоль не визуализирована при лучевых методах исследования или бронхоскопии.

T₀ – отсутствие данных о первичной опухоли

T_{IS} – карцинома in situ

T₁ – опухоль не более 3 см в наибольшем измерении, окруженная тканью легкого или висцеральной плеврой, без бронхоскопически подтвержденной инвазии проксимальных участков долевыx бронхов (т.е. без поражения главных бронхов)⁽¹⁾

T_{1a} – опухоль не более 2 см в наибольшем измерении⁽¹⁾

T_{1b} – опухоль более 2 см, но не более 3 см в наибольшем измерении⁽¹⁾

T₂ – опухоль более 3 см, но не более 7 см или опухоль с любой из следующих характеристик⁽²⁾:

- поражает главные бронхи не менее чем на 2 см от кия трахеи;
- опухоль прорастает висцеральную плевро;
- сочетается с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который распространяется на область ворот легкого, но не вовлекает все легкое.

T_{2a} – опухоль более 3 см, но не более 5 см в наибольшем измерении

T_{2b} – опухоль более 5 см, но не более 7 см в наибольшем измерении

T₃ – опухоль более 7 см или непосредственно прорастающая в любую из следующих структур: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, диафрагмальный нерв, медиастинальную плевро, париетальный листок перикарда; или поражающая главные бронхи менее чем на 2 см от кия трахеи⁽¹⁾, но без пора-

жения последней; или сочетающаяся с ателектазом либо обструктивным пневмонитом всего легкого или с отдельными опухолевыми узлом (узлами) в той же самой доле легкого, где локализуется первичная опухоль

T₄ – опухоль любого размера, прорастающая в любую из следующих структур: средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, киль трахеи; наличие отдельного опухолевого узла (узлов) в доле легкого, противоположной доле с первичной опухолью

Поражение регионарных лимфатических узлов (N)

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N₀ – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N₁ – метастаз в перибронхиальном лимфатическом узле и/или в узле ворот легкого и внутрилегочных узлах на стороне поражения первичной опухолью, включая непосредственное распространение опухоли

N₂ – метастазы в узлах средостения и/или лимфатических узлах под килем трахеи на стороне поражения

N₃ – метастазы в узлах средостения, узлах ворот легкого на стороне противоположной поражению первичной опухолью, ипсилатеральных либо контрлатеральных узлах лестничной мышцы или надключичных лимфатических узлов (узле)

Отдаленные метастазы (M)

M₀ – нет отдаленных метастазов

M₁ – есть отдаленные метастазы

M_{1a} – отдельный опухолевый узел (узлы) в другом легком; опухоль с узелками на плевре или злокачественным плевральным либо перикардальным выпотом⁽³⁾

M_{1b} – отдаленные метастазы

Примечание: (1) Редкую, поверхностно распространяющуюся опухоль любого размера, которая растет в проксимальном направлении к главным бронхам и инвазивный компонент, который ограничен стенкой бронха, классифицируют как **T_{1a}**.

(2) Опухоли с такими характеристиками классифицируют как **T_{2a}**, если они имеют размер не более 5 см или если размер не может быть определен, и как **T_{2b}**, если размер опухоли более 5 см, но не более 7 см.

(3) Большинство плевральных (перикардальных) выпотов при раке легкого обусловлены опухолью. Однако у некоторых пациентов множественные микроскопические исследования плевральной (перикардальной) жидкости оказываются отрицательными в отношении элементов опухоли, при этом жидкость также не является кровью или экссудатом. Эти данные, а также клиническое течение указывают на то, что подобный выпот не связан с опухолью и его следует исключить из элементов стадирования, а такой случай классифицировать как **M₀**.

G – гистопатологическая дифференцировка

G_x – степень дифференцировки не может быть определена

G₁ – высокодифференцированная

G₂ – умереннодифференцированная

G₃ – низкодифференцированная

G₄ – недифференцированная

pTNM патологическая классификация

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pN0 – гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов корня легкого и средостения должно обычно включать 6 или более узлов. Если лимфатические узлы не поражены, то это классифицируется как pN0, даже если количество исследованных узлов меньше обычного.

Отдаленные метастазы

Категории M1 и pM1 могут быть далее определены согласно следующим обозначениям

| | | | |
|---------------|-----|--------------|-----|
| Легкие | PUL | Костный мозг | MAR |
| Кости | OSS | Плевра | PLE |
| Печень | HEP | Брюшина | PER |
| Головной мозг | BRA | Надпочечники | ADR |
| Лимфоузлы | LYM | Кожа | SKI |
| Другие | OTH | | |

R классификация

Отсутствие или наличие остаточной опухоли после лечения описывается символом R:

R_x – наличие остаточной опухоли не может быть оценено,

R₀ – нет остаточной опухоли,

R₁ – микроскопическая остаточная опухоль,

R₂ – макроскопическая остаточная опухоль.

Классификация стадий рака легкого:

Скрытый рак - T_xN₀M₀

Стадия 0 - T_{is}N₀M₀

Стадия IA - T_{1a-b}N₀M₀

Стадия IB - T_{2a}N₀M₀

Стадия IIA - T_{2b}N₀M₀, T_{1a-b}N₁M₀, T_{2a}N₁M₀

Стадия IIB - T_{2b}N₁M₀, T₃N₀M₀

Стадия IIIA - T_{1a-b}N₂M₀, T_{2a-b}N₂M₀, T₃N₁₋₂M₀, T₄N₀₋₁M₀

Стадия IIIB - T₄N₂M₀, T₁₋₄N₃M₀

Стадия IV - T₁₋₄N₀₋₃M₁

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Сбор жалоб и анамнеза;
- Общее физикальное обследование;
- Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);
- Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения;

- Фибробронхоскопия диагностическая;
- Цитологическое исследование;
- Гистологическое исследование.

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- УЗИ надключичных и шейных лимфатических узлов;
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек);
- Фиброэзофагоскопия;
- Пункционная/аспирационная биопсия под УЗ контролем;
- Отрытая биопсия увеличенных надключичных и шейных лимфатических узлов (при наличии увеличенных лимфоузлов);
- Магниторезонансная томография органов грудной клетки с контрастированием;
- Компьютерная томография головного мозга;
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) + компьютерная томография всего тела.

10.3 . Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования не проведенные на амбулаторном уровне):

- Общий анализ крови;
- Биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови);
- Коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест);
- Общий анализ мочи;
- Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);
- Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения;
- Фибробронхоскопия диагностическая;
- УЗИ надключичных, подмышечных лимфатических узлов;
- Спирография;
- Электрокардиографическое исследование;
- ЭХО кардиография (после консультации кардиолога пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС).

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):

- Магниторезонансная томография органов грудной клетки с контрастированием;
- УЗИ надключичных и шейных лимфатических узлов;
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек);
- Пункционная/аспирационная биопсия под УЗ контролем;
- Фиброэзофагоскопия;
- Открытая биопсия увеличенных надключичных и шейных лимфатических узлов (при наличии увеличенных лимфоузлов);
- Цитологическое исследование;
- Гистологическое исследование.

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: нет.

11. Диагностические критерии постановки диагноза

11.1. жалобы и анамнез

клинические проявления в зависимости от стадии и локализации:

- кашель с мокротой или без
- наличие или отсутствие прожилок крови в мокроте (кровохарканье)
- одышка при физической нагрузке
- слабость
- потливость по ночам
- субфебрильная температура
- похудание.

Анамнез: симптомы рака легкого неспецифичны, поэтому характерны для многих заболеваний органов дыхания. Именно поэтому диагностика во многих случаях оказывается не своевременной. Опухоль в начальной стадии протекает бессимптомно ввиду отсутствия болевых окончаний в лёгочной ткани. Когда опухоль прорастает бронх, появляется кашель, вначале сухой, затем со светлой мокротой, иногда с примесью крови. Возникает гиповентиляция сегмента лёгкого и затем его ателектаз. Мокрота становится гнойной, что сопровождается повышением температуры тела, общим недомоганием, одышкой. Присоединяется раковая пневмония. К раковой пневмонии может присоединиться раковый плеврит, сопровождающийся болевым синдромом. Если опухоль прорастает блуждающий нерв, присоединяется осиплость ввиду паралича голосовых мышц. Поражение диафрагмального нерва вызывает паралич диафрагмы. Прорастание перикарда проявляется болями в области сердца. Поражение опухолью или её метастазами верхней полой вены вызывает нарушение оттока крови и лимфы из верхней половины туловища, верхних конечностей, головы и шеи. Лицо больного становится одутловатым, с цианотичным оттенком, набухают вены на шее, руках, грудной клетке.

11.2. Физикальное обследование

- ослабление дыхания на стороне поражения
- осиплость голоса (при прорастании опухоли блуждающий нерв)
- одутловатость лица, с цианотичным оттенком, набухшие вены на шее, руках, грудной клетке (при прорастании опухоли верхнюю полую вену)

11.3. Лабораторные исследования

- **Цитологическое исследование** (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- **Гистологическое исследование** (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток).

11.4. Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование

Для периферического рака характерна нечеткость, размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация легочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости, что может обнаруживаться только в одном из краев новообразования.

При наличии периферического рака легких может выявляться дорожка, которая соединяет ткани опухоли с тенью корня, обусловленная либо лимфогенным распространением опухоли, либо перибронхиальным, периваскулярным ее ростом.

Рентген картина при центральном раке - наличие опухолевых масс в области корня легкого; гиповентиляция одного или нескольких сегментов легкого; признаки клапанной эмфиземы одного или нескольких сегментов легкого; ателектаз одного или нескольких сегментов легкого.

Рентген картина при верхушечном раке сопровождается синдромом Панкоста. Для него характерно наличие округлого образования области верхушки легкого, плевральных изменений, деструкции верхних ребер и соответствующих позвонков.

Фибробронхоскопия

Наличие опухоли в просвете бронха полностью или частично обтурирующий просвет бронха.

11.5 Показания для консультации специалистов:

- Консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);

- Консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- Консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- Консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- Консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов).
- Консультация нефролога – при наличии патологии со стороны мочевыделительной системы.
- Консультация фтизиатра – при подозрении на туберкулез легкого.

11.6. Дифференциальный диагноз

| Нозологическая форма | Клинические проявления |
|--|--|
| пневмония | Острое начало; Физикальные воспалительные явления; Быстрый терапевтический эффект от приема антибиотиков; Положительное изменение на рентгенограмме через 14 дней с начала курса лечения. |
| туберкулез легких | Возникает в любом возрасте; Начало болезни острое, подострое с малым количеством симптомов; Одышка возникает при обширном поражении легочной ткани; Рентгенологический - локализация чаще в верхней доле, очаги полиморфны, имеют разную давность с четкими контурами. |
| доброкачественные опухоли и кисты легких | Медленный рост опухоли; Клинические проявления доброкачественной опухоли либо отсутствуют, либо связаны со сдавлением бронха, сосудов, грудной стенки; Достигая крупных размеров, протекают бессимптомно; При рентгенологическом исследовании имеют резкие очертания, четкие и ровные контуры; Представлены однородными тенями в них почти никогда не бывает полостей распада. |
| паразитарные кисты | При рентгенологическом исследовании обнаруживают интенсивную округлую тень без изменений в окружающей легочной ткани и «дорожки» к корню легкого; При значительных размерах кисты можно выявить характерный для нее симптом — изменение формы |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <p>кисты при дыхании больного;</p> <p>При заполнении бронхов контрастом выявляется отсутствие какой-либо связи эхинокочкового пузыря с бронхиальным деревом;</p> <p>При компьютерной томографии с помощью которой по разности плотностей можно дифференцировать кисту от рака легкого.</p> |
| <p>бронхоэктатическая болезнь</p> | <p>Кашель с выделением мокроты, наиболее выраженный в утренние часы.</p> <p>При длительном течении бронхоэктатической болезни нередко наблюдаются изменения концевых фаланг пальцев рук — форма «барабанных палочек» и ногтей — форма «часовых стекол»;</p> <p>Наиболее часто бронхоэктазы встречаются в нижней доле слева и в средней доле справа;</p> <p>При бронхоскопии, картина указывающая на дистальное расширение бронхов: появление опалесцирующих пузырьков воздуха в окружности заполненных гноем устьев (признак Суля);</p> <p>На томограммах в боковой или косой проекции пораженная доля бывает неоднородно затемнена, в ней наблюдаются множественные, округлые или линейные просветления.</p> |
| <p>аденомы бронхов</p> | <p>Диагностировать аденому бронха способствует проведение бронхоскопии. В случае эндобронхиального роста удастся визуализировать округлое образование розового цвета с блестящей гладкой или мелкобугристой поверхностью. Проведение эндоскопической биопсии с последующим гистологическим исследованием позволяет уточнить тип аденомы бронха и степень ее доброкачественности.</p> |

12. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

Показания для плановой госпитализации:

Наличие опухолевого процесса, верифицированного гистологически или/и цитологически. Операбельный рак легкого (I-III стадии).

Показания для экстренной госпитализации: нет.

13. Цели лечения:

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

14. Тактика лечения:

Немелкоклеточный рак

| Стадия заболевания | Методы лечения |
|--|---|
| Стадия IA (T1a-bN0M0) Стадия IB (T2aN0M0) | Радикальная операция – лобэктомия (расширенная операция). |
| Стадия II A (T2bN0M0, T1a-bN1M0, T2aN1M0) Стадия II B T2bN1M0, T3N0M0 | Радикальная операция - лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия комбинированная с лимфодиссекцией. Реконструктивно-пластическая операция с лимфодиссекцией. Лучевая терапия. Химиотерапия. |
| Стадия IIIA (T1a-bN2M0, T2a-bN2M0, T3N1-2M0, T4N0-1M0) | Радикальная операция - лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия комбинированная с лимфодиссекцией. Пред- и послеоперационная лучевая и химиотерапия Реконструктивно-пластическая операция с лимфодиссекцией, адьювантной химиоиммунотерапией. |
| Стадия IIIB (T4N2M0, T1-4N3M0) | Химиолучевая терапия |
| Стадия IV (T1-4N0-3M1) | Химиолучевая терапия с паллиативной целью + симптоматическое лечение |

Мелкоклеточный рак

| Стадия заболевания | Методы лечения |
|--|---|
| Стадия IA (T1a-bN0M0) Стадия IB (T2aN0M0) | Предоперационная полихимиотерапия. Радикальная операция – лобэктомия с лимфодиссекцией. Адьювантная химиотерапия (схемы EP, EC 4 курса с интервалом 3 недели) |
| Стадия II A (T2bN0M0, T1a-bN1M0, T2aN1M0) Стадия II B T2bN1M0, T3N0M0) | Предоперационная полихимиотерапия. Радикальная операция - лобэктомия, билобэктомия комбинированная с лимфодиссекцией. Реконструктивно-пластическая операция Химиолучевая терапия |
| Стадия IIIA | Химиолучевая терапия |

| | |
|---|------------------------------------|
| (T1a-bN2M0, T2a-bN2M0, T3N1-2M0, T4N0-1M0) Стадия IIВ (T4N2M0, T1-4N3M0) | |
| Стадия IV (T1-4N0-3M1) | Паллиативная химиолучевая терапия. |

14.1 Немедикаментозное лечение:

- Двигательные режимы, используемые в больницах и госпиталях, делятся на: I — строгий постельный, II — постельный, III — палатный (полупостельный) и IV — свободный (общий).
- При проведении неоадьювантной или адьювантной химиотерапии - режим III (палатный). В раннем послеоперационном периоде - режим II (постельный), с дальнейшим его расширением до III, IV по мере улучшения состояния и заживления швов.

Диета. Для больных в раннем послеоперационном периоде – голод, с переходом на стол №15. Для пациентов получающих химиотерапию стол - №15

14.2 Медикаментозное лечение:

Химиотерапия:

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неоадьювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адьювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- цитологически или гистологически верифицированные ЗНО средостения;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- метастазы в других органах или регионарных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;

- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита, абсолютное число гранулоцитов – более 200, тромбоцитов – более 100000;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказа пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

Наиболее эффективные схемы полихимиотерапии:

Немелкоклеточный рак:

Платиносодержащие схемы:

Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день за 3 часа

Цисплатин 80 мг/м² в 1-й день

Паклитаксел 135–175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в 1-й день

Карбоплатин 300 мг/м² внутривенно в течение 30 минут после введения паклитаксела в 1-й день

Доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день
Цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день

Доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день
Карбоплатин АИС – 5 в 1 день

Гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1; 8-й дни
Цисплатин 80 мг/м^2 в 1-й день
Гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1; 8-й день
Карбоплатин – 5 в 1 день

Пеметрексед 500 мг/м^2 в 1-й день
Цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день

Винорелбин $25\text{-}30 \text{ мг/м}^2$ в 1; 8-й день
Цисплатин $80\text{-}100 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день

Цисплатин 60 мг/м^2 в 1-й день
Этопозид 120 мг/м^2 в 1–3-й дни

Циклофосфамид 500 мг/м^2 в 1-й день
Доксорубицин 50 мг/м^2 в 1-й день
Цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день

Винорелбин 25 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни
Цисплатин 30 мг/м^2 в 1–3-й дни
Этопозид 80 мг/м^2 в 1–3-й дни

Иринотекан 90 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни
Цисплатин 60 мг/м^2 в 1-й день
Интервал между курсами 3 недели

Митомицин 10 мг/м^2 в 1-й день
Винбластин 5 мг/м^2 в 1-й день
Цисплатин 50 мг/м^2 в 1-й день

Митомицин 10 мг/м^2 в 1-й день
Ифосфамид (+ месна) $2,0 \text{ г/м}^2$ в 1, 2, 3, 4, 5-й день
Цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день
Интервал между курсами 2-3 недели

Неплатиносодержащие схемы:

Гемцитабин $800 - 1000 \text{ мг/м}^2$ в 1; 8-й дни
Винорелбин $20\text{-}25 \text{ мг/м}^2$ в 1; 8-й день

Гемцитабин 800 - 1000 мг/м² в 1; 8-й дни
Паклитаксел 135–175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в 1-й день

Гемцитабин 800 - 1000 мг/м² в 1; 8-й дни
Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день

Гемцитабин 800 - 1000 мг/м² в 1; 8-й дни
Пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день

Паклитаксел 135–175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в 1-й день
Навельбин 20-25 мг/м² в 1; 8-й день

Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день
Винорелбин 20-25 мг/м² в 1; 8-й день

Акутивные режимы химиотерапии НМРЛ

Цисплатин 60 мг/м² в 1-й день
Этопозид 120 мг/м² в 1–3-й дни
Интервал между курсами 21 день

Паклитаксел 135–175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в 1-й день
Карбоплатин 300 мг/м² внутривенно в течение 30 минут после введения паклитаксела в 1-й день
Интервал между курсами 21 день

Гемцитабин 1000 мг/м² в 1; 8-й день
Цисплатин 80 мг/м² в 1-й день
Интервал между курсами 21 день

Гемцитабин 1000 мг/м² в 1; 8-й день
Карбоплатин АИС – 5 в 1 день
Интервал между курсами 21 день

Винорелбин 25-30 мг/м² в 1; 8-й день
Цисплатин 80-100 мг/м² в 1-й день
Интервал между курсами 21 – 28 день

Паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день за 3 часа
Цисплатин 80 мг/м² в 1-й день
Интервал между курсами 21 день

Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день
Цисплатин 75 мг/м² в 1-й день
Интервал между курсами 21 день

Доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день
Карбоплатин АИС – 5 в 1 день
Интервал между курсами 21 день

Пеметрексед 500 мг/ м² в 1-й день
Цисплатин 75 мг/м² в 1-й день
Интервал между курсами 21 день

Химиотерапия в зависимости от морфологических вариантов НМРЛ

Для аденокарциномы и бронхоальвеолярного рака легкого в 1-й линии химиотерапии преимущество имеют схемы пеметрексед + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин с бевацизумабом или без него. Для лечения плоскоклеточного рака легкого рекомендованы гемцитабин + цисплатин, доцетаксел + цисплатин, винорелбин + цисплатин.

Длительность химиотерапии НМРЛ

На основе анализа публикаций о длительности лечения больных НМРЛ ASCO дает следующие рекомендации:

1. При проведении первой линии химиотерапия должна быть прекращена в случаях прогрессирования болезни или неэффективности лечения после 4 циклов.
2. Лечение может быть прекращено после 6 циклов даже у больных, у которых отмечен эффект.
3. При более длительном лечении увеличивается токсичность без какой-либо пользы для больного.

Индукционная (неадьювантная, предоперационная) и адьювантная (послеоперационная) химиотерапия НМРЛ

Активность различных индукционных режимов ХТ (гемцитабин+цисплатин, паклитаксел+карбоплатин, доцетаксел+цисплатин, этопозид+цисплатин) при НМРЛ стадии ПА N₁₋₂ равна 42-65%, при этом у 5-7% больных отмечается патоморфологически доказанная полная ремиссия, а радикальную операцию удается выполнить у 75-85% пациентов. Индукционная химиотерапия описанными выше режимами проводится, как правило, 3 циклами с интервалом 3 недели. Проведенный в 2014 году большой мета-анализ 15 рандомизированных контролируемых исследований (2358 больных с IA-IIIА стадиями НМРЛ) показал, что предоперационная химиотерапия повышала общую выживаемость, снижая риск летального исхода на 13%, что увеличивало 5-летнюю выживаемость на 5% (с 40% до 45%). Увеличивалась также выживаемость без прогрессирования и время до появления метастазов.

Адьювантная химиотерапия. По данным Американского общества клинической онкологии, адьювантная ХТ на основе цисплатина может быть рекомендована при ПА, ПБ и IIIА стадиях НМРЛ. При стадиях IA и IB НМРЛ адьювантная химиотерапия не показала преимуществ в увеличении выживаемости по сравнению с одной операцией и поэтому при этих стадиях не рекомендуется.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия может быть рекомендована пациентам, которые отвечали на 1-ю линию химиотерапии, а также больным с общим состоянием по шкале ECOG-WHO 0-1 бал. 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 первой линии;
2. одним из препаратов, который был в комбинированной схеме (пеметрексед, гемцитабин, доцетаксел);
3. таргетным препаратом эрлотинибом.

Поддерживающая терапия проводится до прогрессирования заболевания и лишь затем назначается 2-я линия химиотерапии.

Увеличение общей выживаемости отмечено только при использовании пеметрексед. Пеметрексед в дозе $500\text{мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 21 день показан в монорежиме для поддерживающей терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, у которых нет прогрессии заболевания после 4 циклов терапии первой линии с препаратами платины. Пеметрексед рекомендован в поддерживающей терапии как по типу «переключение», так и по типу «продолжение».

Лучшие результаты достигаются при использовании алимты при неплоскоклеточном раке, и гемцитабин при плоскоклеточном раке с хорошим общим состоянием пациента (0-1 бал), эрлотиниб – у больных с мутациями EGFR.

Выбор линии химиотерапии

Пациентам с клиническим или рентгенологическим прогрессированием после первой линии химиотерапии, независимо от назначения поддерживающего лечения, с PS 0-2 должна быть предложена вторая линия химиотерапии.

В настоящее время для второй линии химиотерапии НМРЛ Международной ассоциацией по изучению рака легкого и Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) рекомендованы пеметрексед, доцетаксел, эрлотиниб. Для второй линии ХТ могут быть использованы так же этопозид, винорелбин, паклитаксел, гемцитабин в монотерапии, а также в комбинации с платиновыми и другими производными, если они не применялись в первой линии лечения.

Третья линия ХТ. При прогрессировании болезни после второй линии ХТ больным может быть рекомендовано лечение эрлотинибом и гефитинибом (при плоскоклеточном раке легкого и при мутации EGFR) ингибитор тирозинкиназы EGFR. Это не исключает возможности использования для третьей или четвертой линии других цитостатиков, которые больной ранее не получал (этопозид, винорелбин, паклитаксел, неплатиновые комбинации). Однако больные, получающие третью, или четвертую линии ХТ, редко достигают объективного улучшения, которые

обычно бывает очень коротким при значительной токсичности. Для этих больных единственно правильным методом лечения является симптоматическая терапия.

Таргетная терапия:

Гефитиниб – тирозинкиназный ингибитор EGFR. Режим дозирования: 250мг/сут в 1-й линии лечения пациентов с аденокарциномой легкого ШБ, IV стадии с выявленными мутациями EGFR. Во второй линии оправдано применение препарата при рефрактерности к режимам химиотерапии, содержащим производные платины. Длительность приема - до прогрессирования болезни.

Эрлотиниб 150мг. Схема использования – 150мг/сутки внутрь в качестве 1-й линии местно-распространенного или метастатического НМРЛ с активной мутацией EGFR, либо в качестве поддерживающей терапии пациентов, у которых нет признаков прогрессирования заболевания после 4-х курсов ПХТ первой линии с препаратами платины, а также во 2-й линии после неэффективности предыдущего режима ПХТ.

Бевацизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается и нейтрализует биологическую активность человеческого фактора роста сосудистого эндотелия VEGF. Бевацизумаб рекомендован для 1-й линии лечения больных ШБ-IV стадии НМРЛ (неплоскоклеточного) в дозах 7,5мг/кг массы тела или 15мг/кг один раз в 3 недели до прогрессирования в составе комбинированной химиотерапии - гемцитабин +цисплатин или паклитаксел + карбоплатин.

Новые достижения в лекарственной терапии НМРЛ связаны с идентификацией нового белка EML-4-ALK, который присутствует в 3-7% НМРЛ и взаимно исключает мутации KRAS и EGFR. Препарат Кризотиниб – является ALK-киназным ингибитором. При наличии мутаций ALK эффективность кризотиниба составляет более 50-60%. При наличии ALK перестройки, кризотиниб следует рассматривать в качестве терапии 2-й линии, поскольку крупномасштабное исследование фазы III, сравнивающее кризотиниб с доцетакселом или пеметрекседом продемонстрировало значительные преимущества в отношении частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования для кризотиниба [уровень доказательности I, A, ESMO 2014]. Кризотиниб является новым целевым препаратом, селективно ингибирующим тирозинкиназы ALK, MET и ROS. За счет подавления ALK-гибридного белка блокируется передача сигналов в ядро клеток, что приводит к остановке роста опухоли или к ее уменьшению. Кризотиниб показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, у которых обнаружена патологическая экспрессия гена киназы анапластической лимфомы (ALK). В 2011 году кризотиниб получил разрешение FDA США для лечения местно-распространенного или метастатического НМРЛ при наличии мутации ALK. Одновременно был разрешен и FISH-тест для определения данного вида мутации. Препарат с 2014 года разрешен к применению на территории РК.

Мелкоклеточный рак (МРЛ):

EP

Цисплатин 80 мг/м^2 в 1-й день
Этопозид 100 мг/м^2 в 1–3-й дни
1 раз в 3 нед

ES

Этопозид 100 мг/м^2 в 1–3-й дни
Карбоплатин AUC 5-6 в 1 день

IP

Иринотекан 60 мг/м^2 в 1, 8 и 15-й дни
Цисплатин 60 мг/м^2 в 1-й день
1 раз в 3 нед

IS

Иринотекан 60 мг/м^2 в 1, 8 и 15-й дни
Карбоплатин AUC 5-6 в 1 день
1 раз в 3 нед

SAV

Циклофосфамид 1000 мг/м^2 в 1-й день
Доксорубин 50 мг/м^2 в 1-й день
Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день
1 раз в 3 нед

SDE

Доксорубин 45 мг/м^2 в 1-й день
Циклофосфамид 1000 мг/м^2 в 1-й день
Этопозид 100 мг/м^2 в 1,2,3-й или 1, 3, 5-й дни
1 раз в 3 нед

CODE

Цисплатин 25 мг/м^2 в 1-й день
Винкристин 1 мг/м^2 в 1-й день
Доксорубин 40 мг/м^2 в 1-й день
Этопозид 80 мг/м^2 в 1-3-й день
1 раз в 3 нед

Паклитаксел 135 мг/м^2 в 1-й день за 3ч
Карбоплатин AUC 5-6 в 1-й день
1 раз в 3–4 недели

Доцетаксел 75 мг/м^2 в 1-й день

Цисплатин 75 мг/м^2 в 1-й день
1 раз в 3 недели

Гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1; 8-й день
Цисплатин 70 мг/м^2 в 1-й день
1 раз в 3 недели

Доксорубицин 60 мг/м^2 в 1-й день
Циклофосфамид 1 г/м^2 в 1-й день
Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день
Метотрексат 30 мг/м^2 в 1-й день

Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день
Ифосфамид 5000 мг/м^2 в 1-й день
Карбоплатин 300 мг/м^2 в 1-й день
Этопозид 180 мг/м^2 в 1; 2-й день

Циклофосфамид 1000 мг/м^2 в 1-й день
Доксорубицин 60 мг/м^2 в 1-й день
Метотрексат 30 мг/м^2 в 1-й день

Темозоломид 200 мг/м^2 в 1-5 день
Цисплатин 100 мг/м^2 в 1 день

Топотекан 2 мг/м^2 в 1-5 день и при MTS головного мозга МРЛ
Интервал между курсами 3 недели

Вторая линия химиотерапии МРЛ

Несмотря на определенную чувствительность МРЛ к химио- и лучевой терапии. У большинства больных отмечается «рецидив» заболевания, и в этих случаях выбор дальнейшей лечебной тактики (химиотерапия 2-й линии) зависит от ответа пациентов на 1-ю линию лечения, интервала времени, прошедшего после его окончания и от характера распространения (локализация метастазов).

Принято различать больных с «чувствительным» рецидивом МРЛ (имевших полный или частичный ответ от первой линии химиотерапии и прогрессирование опухолевого процесса не ранее 3 месяцев после окончания терапии) и больных с «рефрактерным» рецидивом, прогрессирующим в процессе химиотерапии или менее чем через 3 месяца после ее окончания.

Критерии для оценки прогноза и выбора тактики лечения МРЛ

| | |
|---|----------------------|
| Прогрессирование заболевания во время лечения | Рефрактерная форма |
| Рецидив в течение 2-3 месяцев от начала лечения | Резистентная форма |
| Рецидив после 3 месяцев от начала лечения | Чувствительная форма |

При чувствительном рецидиве рекомендуется повторное применение терапевтического режима, который был эффективен ранее. Для больных с рефрактерным рецидивом целесообразно применение противоопухолевых препаратов или их комбинаций, не использовавшихся в предыдущей терапии.

Тактика лечения «рецидивирующего» МРЛ

| | |
|--|--|
| Чувствительные формы МРЛ: Рецидив > 3 мес. после окончания 1-й линии лечения | Реиндукционная терапия с использованием 1-й линии CAV Топотекан Этопозид внутрь |
| Рефрактерные формы МРЛ: лечение без эффекта или рецидивов < 3 мес. после окончания 1-й линии | Моно- или комбинированная химиотерапия препаратами, не использованными в 1-й линии |

При чувствительных формах МРЛ при рецидивах применяется реиндукционная терапия с использованием той же схемы химиотерапии, которая была в 1-й линии. Для 2-й линии химиотерапии назначается схема CAV или топотекан. Схема CAV, как уже указывалось выше, ранее была схемой 1-й линии химиотерапии МРЛ, которая и сейчас может быть рекомендована для 1-й линии в случаях необходимости оказания «срочной» помощи больному, с выраженной одышкой и синдромом сдавления верхней полой вены или при наличии противопоказаний к использованию платиновых препаратов. В настоящее время схема CAV стала 2-й линией лечения МРЛ.

Больные с резистентной формой МРЛ могут также получать 2-ю линию химиотерапии. Хотя объективный эффект при этом достигается у небольшого процента больных. Химиотерапия может привести к стабилизации и/или замедлению темпа прогрессирования.

Третья линия химиотерапии МРЛ

Эффективность 3-й линии химиотерапии распространенного МРЛ остается неизвестной. Больные в 3-й линии могут получать паклитаксел, гемцитабин, ифосфамид, как в монотерапии так и в комбинации с цисплатином или карбоплатином.

Таргетная терапия МРЛ

Многие таргетные препараты были изучены при МРЛ (иматиниб, бевацизумаб, сорафениб, эверолимус, эрлотиниб, gefitinib), однако не один из них не изменил клинические подходы и возможности терапии этого заболевания и не привел к увеличению жизни пациентов.

14.3 Хирургическое вмешательство.

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое на амбулаторном уровне: не проводится.

14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое на стационарном уровне:

Радикальная операция является методом выбора в лечении больных с I–II стадиями и операбельных больных с IIIa стадией рака легкого.

Стандартными операциями являются лобэктомия, билобэктомия или пневмонэктомия с удалением всех пораженных и непораженных лимфатических узлов корня легкого и средостения с окружающих их клетчаткой на стороне поражения (расширенные операции) и выполняются комбинированные операции (удаление пораженных опухолью участков соседних органов и средостения). При солитарных и единичных (до 4-х образований) метастатических образованиях целесообразно выполнять операции методом прецизионной техники (прецизионная резекция).

Все выполняемые операции на легких должны обязательно сопровождаться лимфодиссекцией, включающий в себя: бронхопульмональные, бифуркационные, паратрахеальные, парааортальные, параэзофагальные и лимфоузлы легочной связки (расширенная лоб-, билобэктомия и пневмонэктомия).

Объем оперативного вмешательства определяется степенью распространения и локализацией опухолевого поражения. Поражение в пределах паренхимы одной доли или локализация проксимального края карциномы на уровне сегментарных бронхов или дистальных отделов долевого и главного бронха является основанием для выполнения лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии.

Примечание. При опухолевом поражении устья верхнедолевого и промежуточного бронха правого легкого, реже левого легкого должны выполняться реконструктивно-пластические операции. При вовлечении в процесс устья главных бронхов, бифуркации или нижней трети трахеи справа должны выполняться также реконструктивно-пластические операции.

Адьювантная терапия

Радикально оперированным больным немелкоклеточным раком легкого с метастазами в медиастинальные лимфоузлы в послеоперационном периоде проводится адьювантная лучевая терапия на область средостения и корень противоположного легкого в суммарной дозе 40 Гр (2 Гр за фракцию, 20 фракций) + полихимиотерапия.

Радикально оперированным пациентам с мелкоклеточным раком легкого в послеоперационном периоде проводятся курсы адьювантной полихимиотерапии.

Лечение рецидивов и метастазов рака легкого:

• Хирургическое

При послеоперационном рецидиве рака или единичных внутрилегочных метастазах (до 4-х образований) при удовлетворительном общем состоянии и лабораторных показателях показана повторная операция.

• Химиолучевое

I. Рецидив в средостении и надключичных лимфоузлах

При рецидиве в средостении и надключичных лимфоузлах проводится паллиативная лучевая или химиолучевая терапия. Программа лучевой терапии зависит от предшествующего лечения. Если на предыдущих этапах лучевой компонент не использовался, то проводится курс лучевой терапии по радикальной программе по

одной из вышеописанных методик в зависимости от морфологической формы опухоли. Если на предыдущих этапах лечения использовалась лучевая терапия в том или ином объеме, речь идет о дополнительной лучевой терапии, эффект которой может быть реализован только при подведении доз не менее 30–40 Гр. Дополнительный курс лучевой терапии проводится РОД 2 Гр, СОД до 30–60 Гр в зависимости от сроков после завершения предыдущего облучения + полихимиотерапия.

II. Метастазы в головном мозгу

Одиночные метастазы в головном мозгу могут быть удалены с последующим его облучением. При невозможности хирургического удаления проводится облучение головного мозга.

Начинать лучевую терапию следует только при отсутствии признаков повышения внутричерепного давления (осмотр окулиста, невропатолога). Облучение проводится на фоне дегидратации (маннитол, сармантол, мочегонные средства), а также кортикостероидов.

Сначала облучается весь головной мозг в РОД 2 Гр, СОД 20 Гр, затем прицельно на зону метастаза РОД 2 Гр, СОД 40 Гр + полихимиотерапия.

III. Второй метакхронный рак легкого или метастазы в легком

Одиночный опухолевый узел в легком, появившийся после радикального лечения, при отсутствии других признаков прогрессирования следует рассматривать как второй метакхронный рак легкого, подлежащий, по возможности, хирургическому удалению. При множественных образованиях проводится химиолучевое лечение.

IV. Метастатическое поражение костей

Проводится локальное облучение зоны поражения. При поражении позвоночника в облучаемый объем дополнительно включают по одному соседнему здоровому позвонку. При локализации метастатического поражения в шейном и грудном отделах подводится РОД 2 Гр, СОД 40 Гр при длине поля облучения свыше 10 см. При поражении других костей скелета СОД составляет 60 Гр с учетом толерантности окружающих нормальных тканей.

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST:

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х 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%.

14.4 Другие виды лечения.

Лучевая терапия может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с полихимиотерапией

Виды лучевой терапии:

- конвекциональная
- комформная

Показания к лучевой терапии:

- радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием
- при отказе больного от хирургического лечения
- при неоперабельности процесса

Противопоказания к лучевой терапии:

- наличие распада в опухоли
- постоянное кровохарканье
- наличие экссудативного плеврита
- тяжелые инфекционные осложнения (эмпиема плевры, абсцедирование в ателектазе)
- активная форма туберкулеза легких
- сахарный диабет III стадии
- сопутствующие заболевания жизненно важных органов в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек)
- острые воспалительные заболевания
- повышение температуры тела свыше 38°C
- тяжелое общее состояние больного (по шкале Карновского 40% и менее)

Методика лучевой терапии по радикальной программе немелкоклеточного рака легкого:

Все больные немелкоклеточным раком получают дистанционную лучевую терапию на область первичного очага и зоны регионарного метастазирования. Для проведения лучевого лечения обязательно учитывается качество излучения, локализация и размеры полей. Объем облучения определяется размерами и локализацией опухоли и зоной регионарного метастазирования и включает опухоль + 2 см тканей за пределами ее границ и зону регионарного метастазирования.

Верхняя граница поля соответствует яремной вырезке грудины. Нижняя граница: при опухоли верхней доли легкого – на 2 см ниже бифуркации трахеи; при опухоли средней доли легкого и отсутствии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах – на 4 см ниже бифуркации трахеи; при опухоли средней доли легкого и наличии метастазов в бифуркационных лимфатических узлах, а также при опухоли нижней доли легкого – верхний уровень диафрагмы.

При низкой степени дифференцировки эпидермоидного и железистого рака легкого дополнительно облучается шейно-надключичная зона на стороне поражения.

Лечение проводится в 2 этапа с интервалом между ними в 2-3 недели. На первом этапе РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. На втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, может быть уменьшена соответственно уменьшению размеров первичной опухоли), РОД 2 Гр, СОД 20 Гр.

Методика химиолучевой терапии мелкоклеточного рака легкого:

Специальное лечение больных мелкоклеточным раком легкого начинается с курса полихимиотерапии. Через 1–5 дней (в зависимости от состояния больного) проводится дистанционная лучевая терапия с включением в объем облучения первичной опухоли, средостения, корней обоих легких, шейно-надключичных зон с обеих сторон. Лучевой терапевт определяет технические условия облучения.

Дистанционная лучевая терапия осуществляется в 2 этапа. На 1-ом этапе лечение проводится РОД 2 Гр, 5 фракций, СОД 20 Гр. На 2-ом этапе (без перерыва) РОД 2 Гр, СОД 40 Гр.

С профилактической целью облучаются обе шейно-надключичные зоны с одного переднего поля с центральным блоком по всей длине поля для защиты хрящей гортани и шейного отдела спинного мозга. Лучевая терапия проводится РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. При метастатическом поражении надключичных лимфатических узлов проводится дополнительное облучение зоны поражения с локального поля РОД 2 Гр, СОД 20 Гр.

После основного курса специального лечения проводятся курсы адьювантной полихимиотерапии с интервалом в 3 недели. Одновременно осуществляются реабилитационные мероприятия, включающие противовоспалительное и общеукрепляющее лечение.

Паллиативная лучевая терапия:

• Синдром сдавления верхней полой вены

1. При отсутствии выраженного затруднения дыхания и ширине просвета трахеи более 1 см лечение (при отсутствии противопоказаний) начинается с полихимиотерапии. Затем проводится лучевая терапия:

При немелкоклеточном раке легкого РОД 2 Гр, СОД 40 Гр. Через 3–4 недели решается вопрос о возможности продолжения лучевого лечения (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр).

При мелкоклеточном раке легкого лечение проводится непрерывно до СОД 60 Гр.

2. При выраженной одышке и ширине просвета трахеи менее 1,0 см лечение начинают с лучевой терапии РОД 0,5–1 Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии больного разовую дозу увеличивают до 2 Гр, СОД 50–60 Гр.

• Отдаленные метастазы

I вариант. При удовлетворительном состоянии больного и наличии единичных метастазов проводится лучевая терапия на зоны первичного очага, регионарного метастазирования и отдаленных метастазов + полихимиотерапия.

II вариант. При тяжелом состоянии больного, но не менее 50% по шкале Карновского (см приложение 1) и наличии множественных отдаленных метастазов проводится лучевая терапия локально на зоны наиболее выраженного поражения с целью купирования одышки, болевого синдрома + полихимиотерапия.

Паллиативная помощь:

• При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающи-

мися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.4.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: лучевая терапия

14.4.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: лучевая терапия.

Паллиативная помощь:

- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.
- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимся кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.4.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой помощи: нет.

14.5. Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

14.6 Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 5 лет.

Методы обследования:

- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови)

- Коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест)
- Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения

15. Профилактические мероприятия

Применение лекарственных препаратов позволяющих восстановить иммунную систему после противоопухолевого лечения (антиоксиданты, поливитаминовые комплексы), полноценные режим питания богатый витаминами, белками, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя), профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, регулярные профилактические осмотры у онколога, регулярные диагностические процедуры (рентгенография легких, УЗИ печени, почек, лимфоузлов шеи)

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1. Карасаев Махсот Исмагулович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра торакальной онкологии.
2. Баймухаметов Эмиль Таргынович – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач центра торакальной онкологии.
3. Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра нейроонкологии.
4. Абдрахманов Рамиль Зуфарович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующий дневным стационаром химиотерапии.
5. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание конфликта интересов: нет

18. Рецензенты: Кайдаров Бахыт Касенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»;

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы

1. Стандарты лечения злокачественных опухолей (Россия) г. Челябинск, 2003.
2. Трахтенберг А. Х. Клиническая онкопульмонология. Геомретар, 2000.

3. TNM Классификация злокачественных опухолей. Собин Л.Х., Господарович М.К., Москва 2011
4. Нейроэндокринные опухоли. Руководство для врачей. Edited by Martin Caplin, Larry Kvols/ Москва 2010
5. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO)
6. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York: Springer; 2009;
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. Москва 2015г.
8. The chemotherapy Source Book, Fourth Edition, Michael C. Perry 2008 by Lippincott Williams&Wilkins
9. Journal of Clinical Oncology Том 2, №3, стр 235, “ Карциноид» 100 лет спустя: эпидемиология и прогностические факторы нейроэндокринных опухолей.
10. Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. Ann Clin Biochem. 2008; 539-59
11. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008, стр. 820-7

Приложение 1

Оценка общего состояния больного с использованием индекса Карновского

| | | |
|---|------------|---|
| Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе | 100 баллов | Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания |
| | 90 баллов | Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания. |
| | 80 баллов | Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания. |
| Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного | 70 баллов | Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе |
| | 60 баллов | Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам. |
| | 50 баллов | Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание. |
| Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация | 40 баллов | Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь. |
| | 30 баллов | Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно. |
| | 20 баллов | Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия. |
| | 10 баллов | Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания. |
| | 0 баллов | Смерть. |