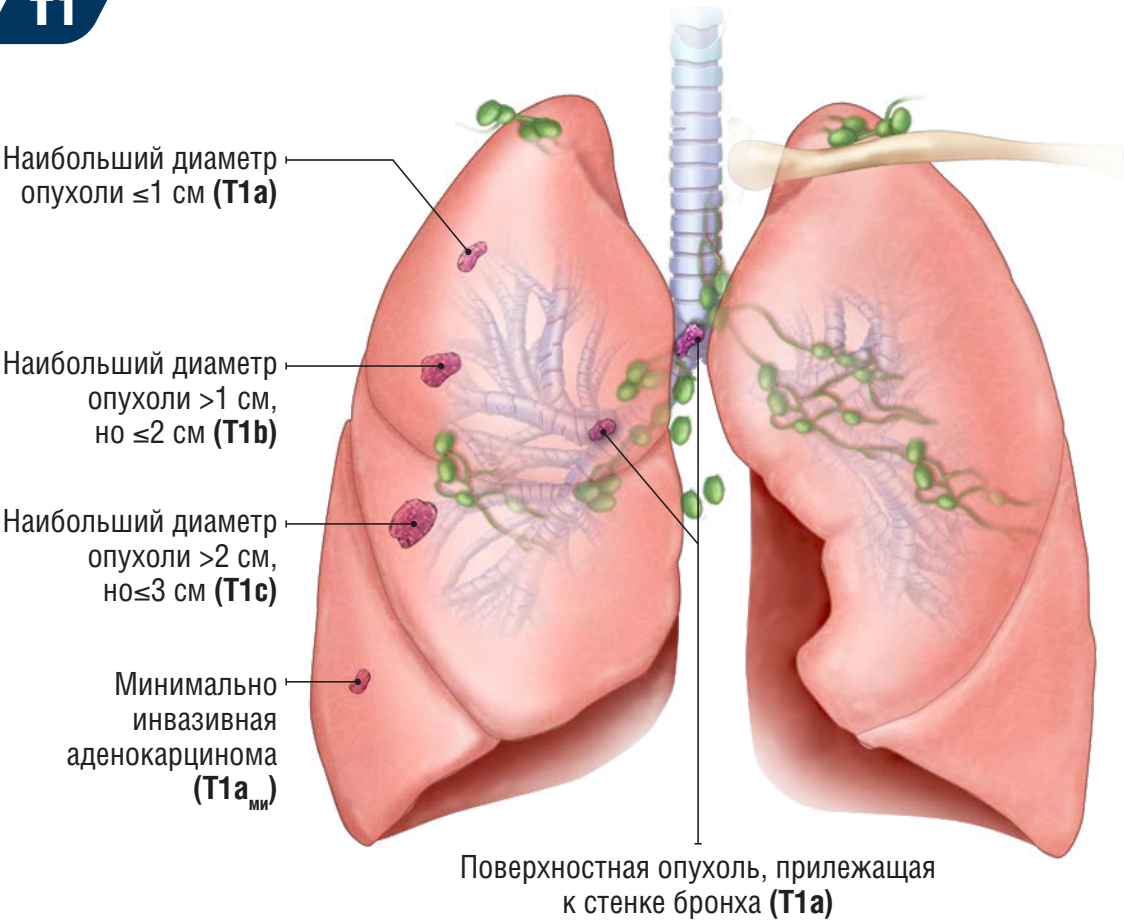


РУКОВОДСТВО ПО СТАДИРОВАНИЮ НМРЛ

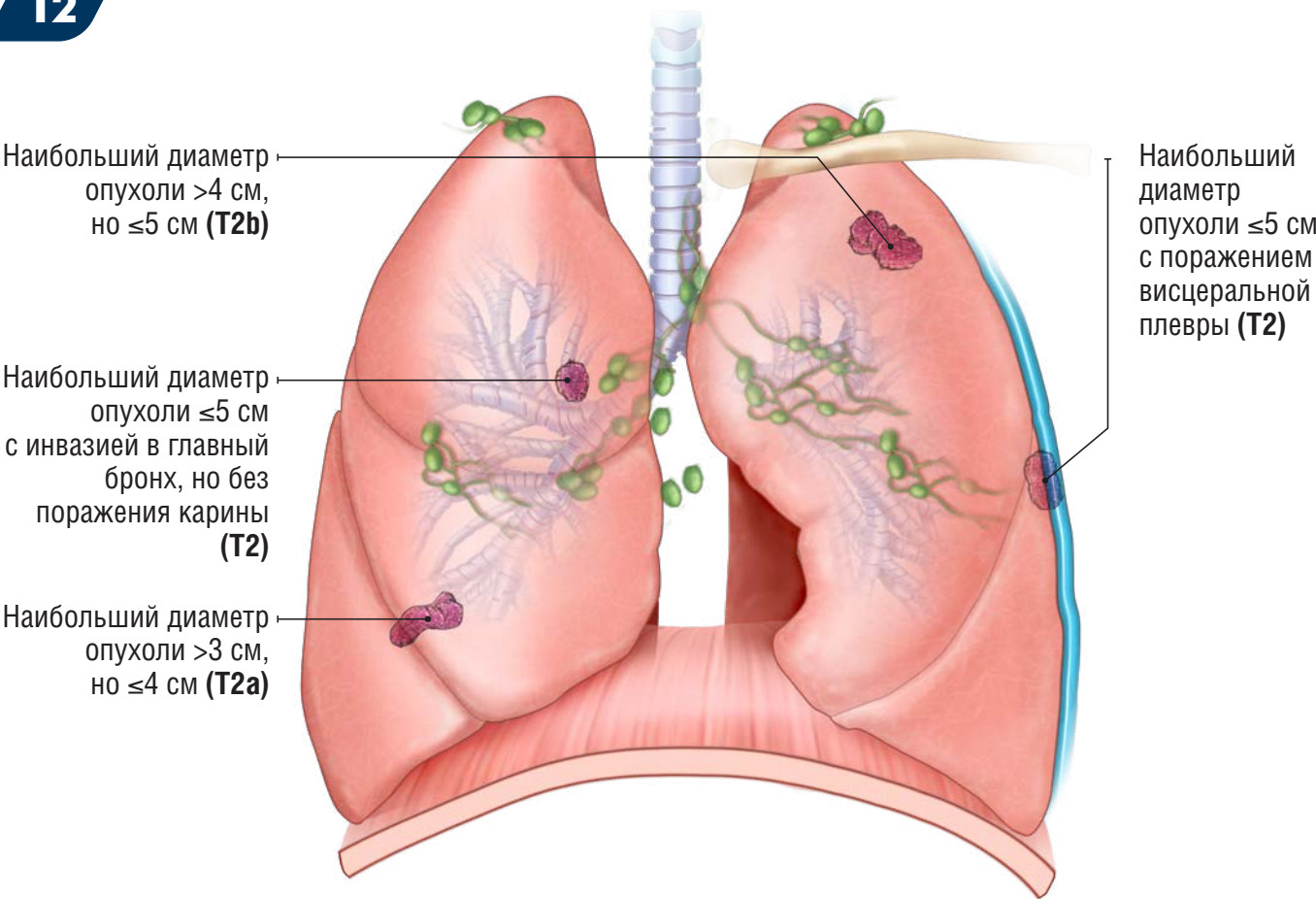
ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
РЕЗЕКЦИИ ПРИ I — III СТАДИИ НМРЛ



T1

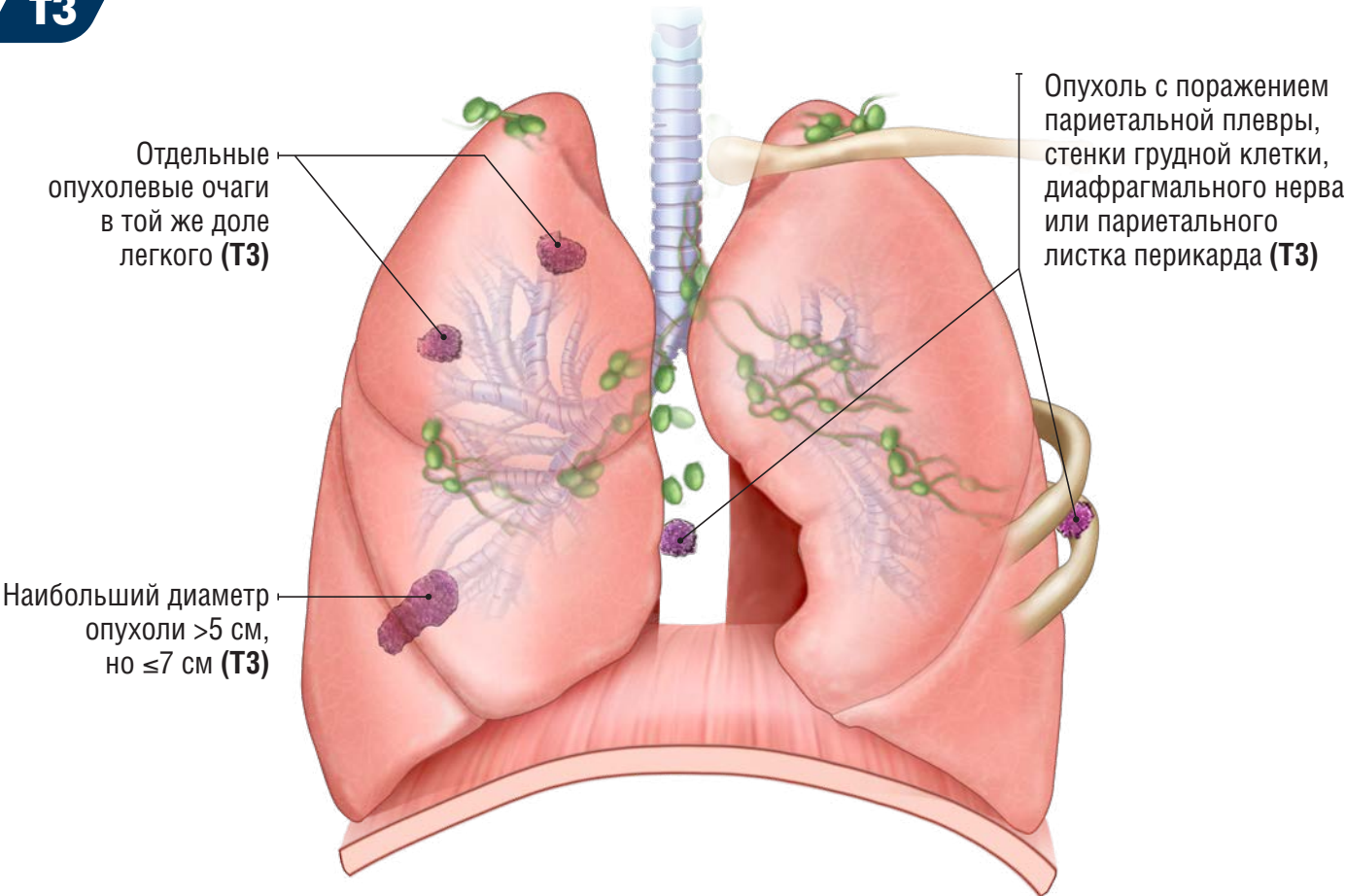


T2

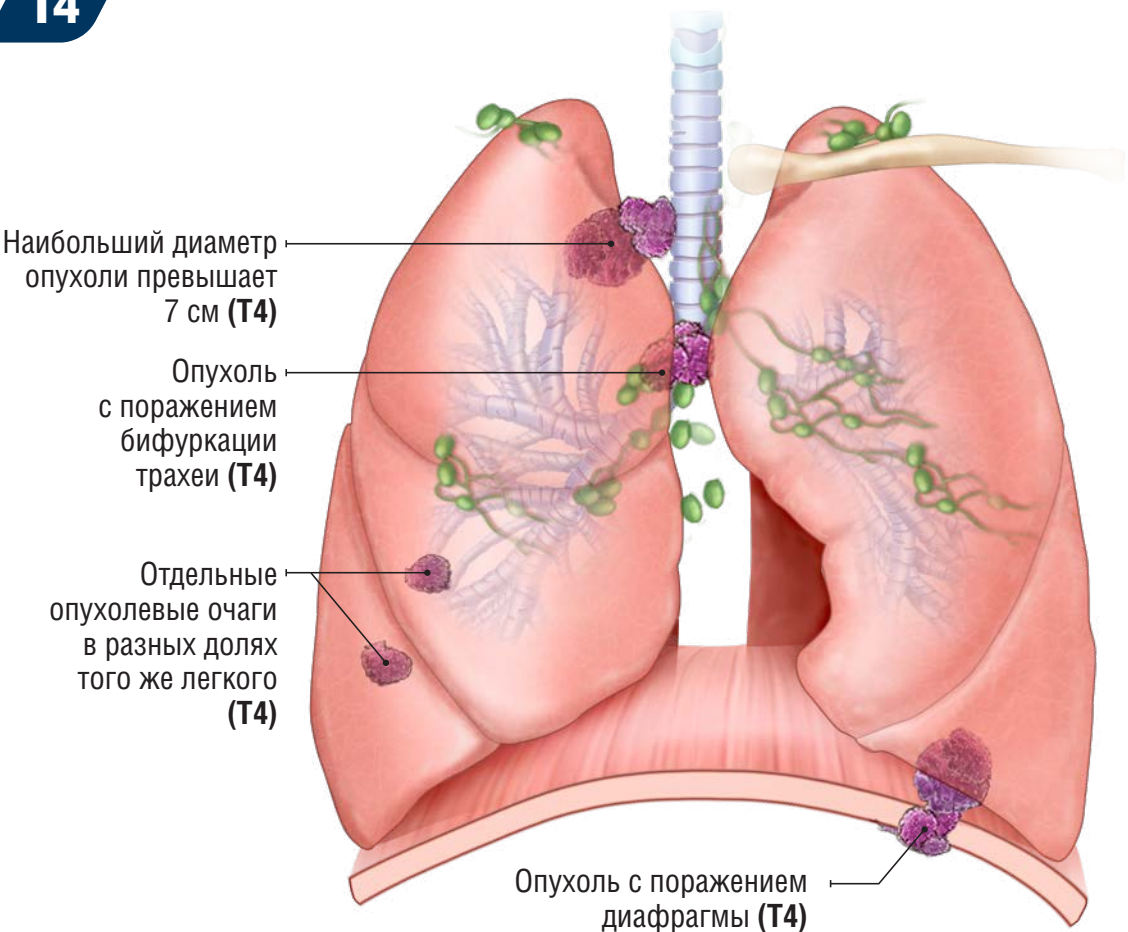


Категория T	Характеристика критерия T (8-я редакция TNM)
TX	Первичная опухоль не может быть оценена или опухоль верифицирована путем обнаружения злокачественных клеток в мокроте или лаваже, при этом опухоль не визуализируется при бронхоскопии
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (плоскоклеточная или аденокарцинома)
T1	- Наибольший поперечный размер опухоли не превышает 3 см; новообразование окружено легочной паренхимой или висцеральной плеврой; при выполнении бронхоскопии не выявлены признаки инвазии в главный бронх - T1(mi): Минимально инвазивная аденокарцинома, наибольший поперечный размер которой не превышает 3 см - T1a: Наибольший поперечный размер опухоли не превышает 1 см или поверхностная опухоль любого размера, не прорастающая в стенку бронха - T1b: Наибольший поперечный размер опухоли не превышает 2 см - T1c: Наибольший поперечный размер опухоли не превышает 3 см
T2	- Наибольший поперечный размер опухоли более 3 см, но не превышает 5 см, или - Поражение главного бронха без поражения карины, или - Поражение висцеральной плевры, или - Поражение дыхательных путей с ателектазом или обструктивным пневмонитом, который вовлекает часть легкого или все легкое - T2a: Наибольший поперечный размер опухоли не превышает 4 см или опухоль, размер которой не может быть определен (например, если опухоль неотделима от ателектаза) - T2b: Наибольший поперечный размер опухоли не превышает 5 см

T3



T4



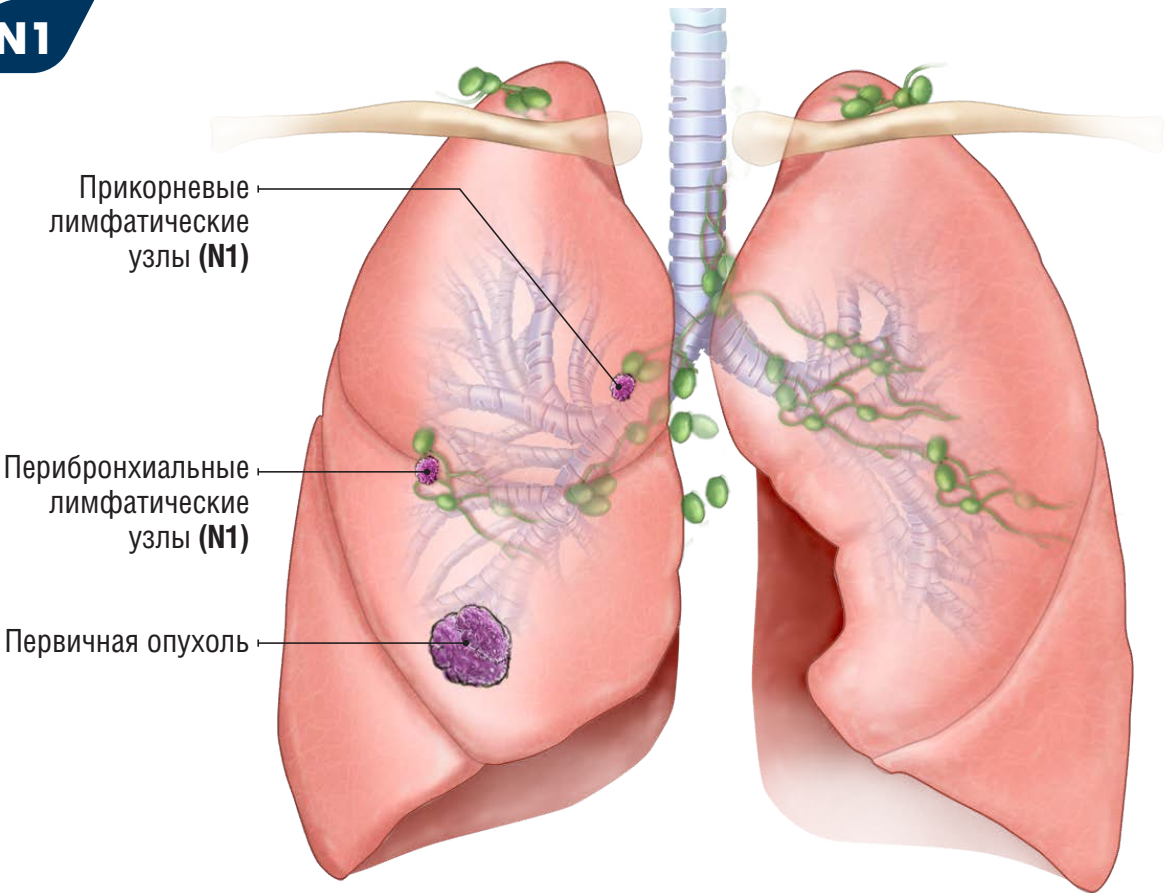
Категория Т	Характеристика критерия Т (8-я редакция TNM)
T3	• Наибольший поперечный размер опухоли более 5 см, но не превышает 7 см, или • Поражение париетальной плевры, или • Прорастание опухоли в стенку грудной клетки, поражение диафрагмального нерва, париетального листка перикарда, или • Отдельные опухолевые очаги в той же доле легкого
T4	• Наибольший поперечный размер опухоли превышает 7 см, или • Опухоль любого размера с поражением одного или нескольких следующих органов: диафрагмы, средостения, сердца, висцерального листка перикарда, крупных кровеносных сосудов, трахеи, возвратного гортанного нерва, пищевода, тела позвонка или бифуркации трахеи, или • Отдельный(е) опухолевый(е) очаг(и) в других ипсилатеральных долях (на стороне поражения)

Оценка категорий Т претерпела значительные изменения по сравнению с TNM 7-й редакции

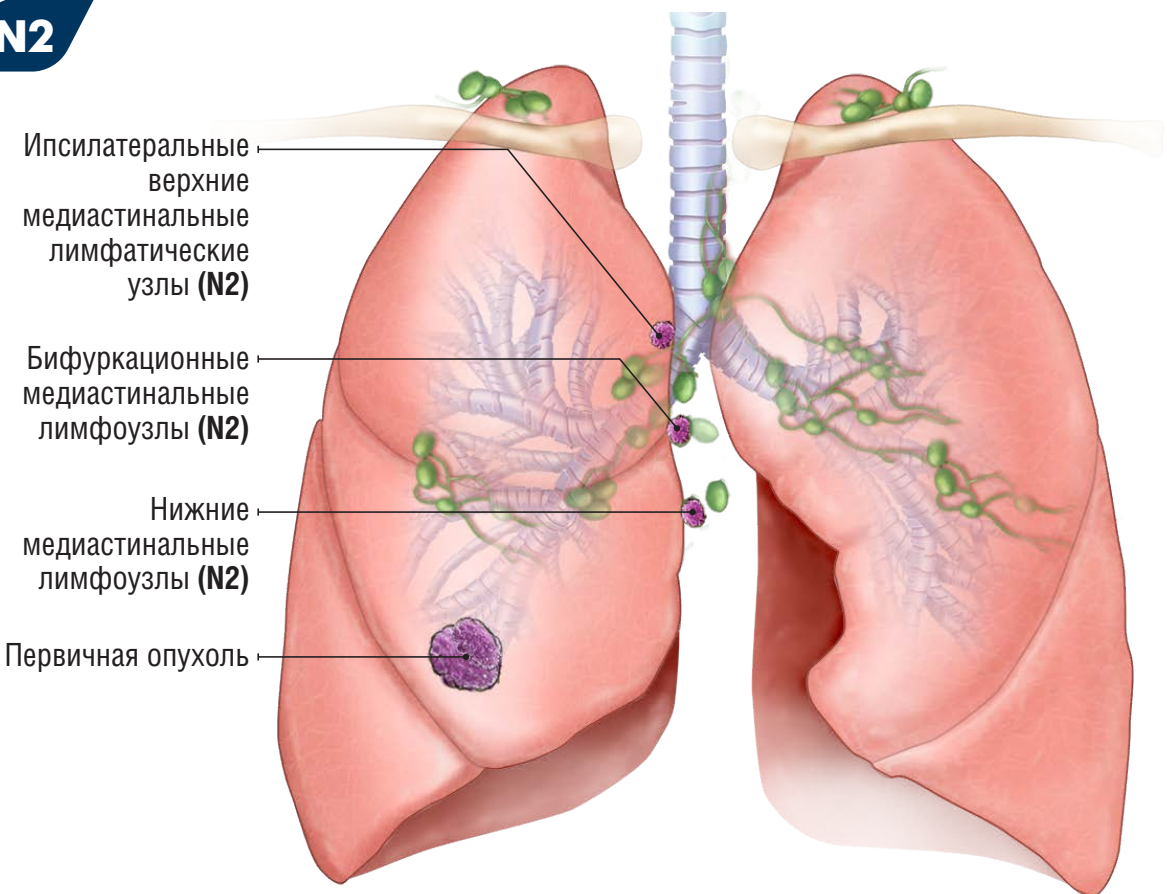
Категория Т	7-я редакция	8-я редакция
T1	T1a ≤2 см	T1a ≤1 см
	T1b >2 см и ≤3 см	T1b >1–2 см
	T1b >2 см и ≤3 см	T1c >2–3 см
T2	Поражение висцеральной плевры или поражение главного бронха, если проксимальный край опухоли располагается не менее 2 см от карины	Поражение висцеральной плевры или поражение главного бронха без поражения карины независимо от расстояния до карины
	T2a >3 см и ≤5 см	T2a >3–4 см
	T2b >5 см и ≤7 см	T2b >4–5 см
T3	T3 >7 см	T3 >5–7 см
	T3 прямая инвазия	T3 прямая инвазия
	T3 мтс в той же доле	T3 мтс в той же доле
T4	–	T4 >7см
	T4 поражение других органов	T4 поражение других органов
	T4 мтс в других ипсилатеральных долях	T4 мтс в других ипсилатеральных долях

Мтс – метастазы

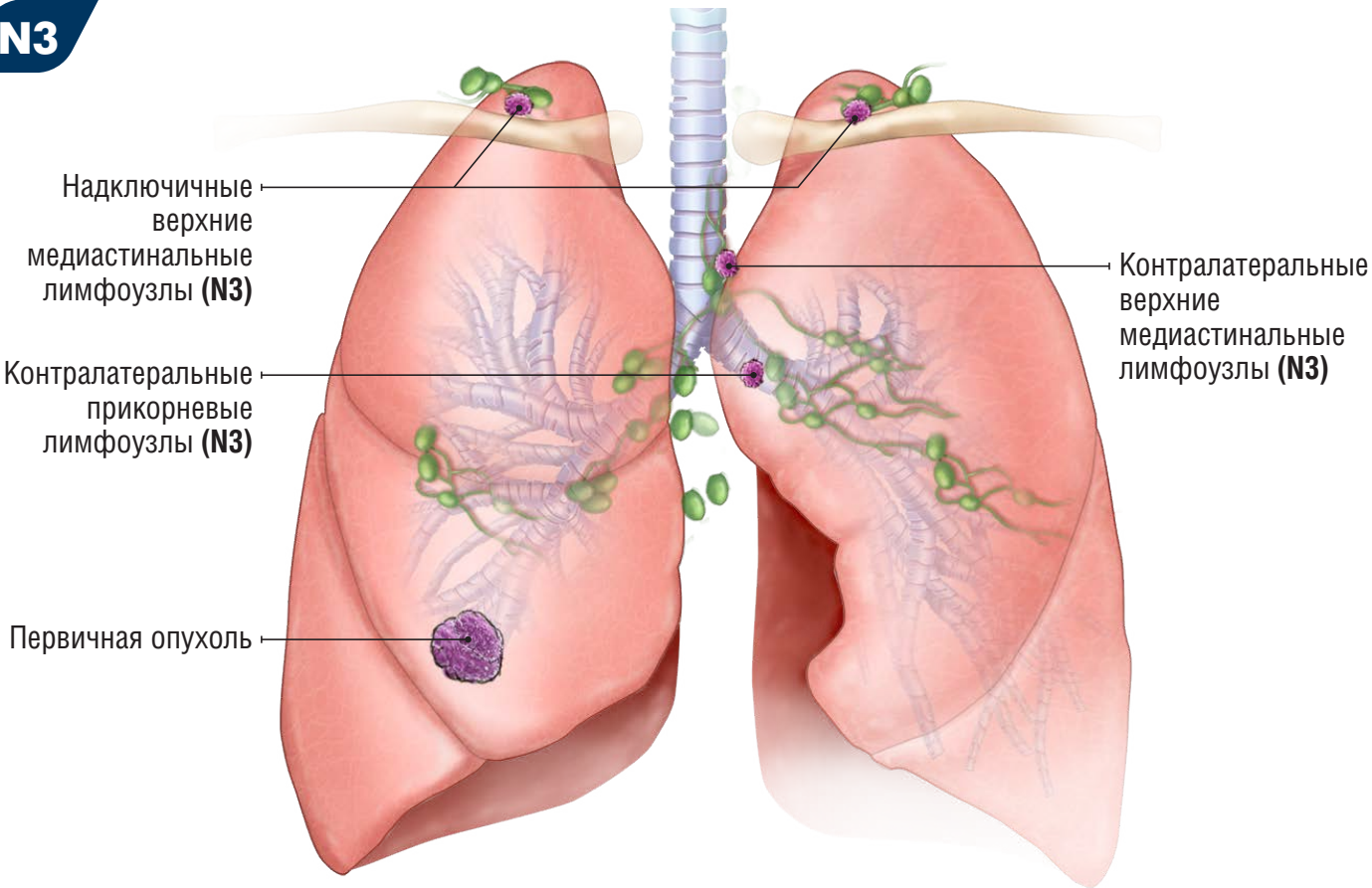
N1



N2



N3

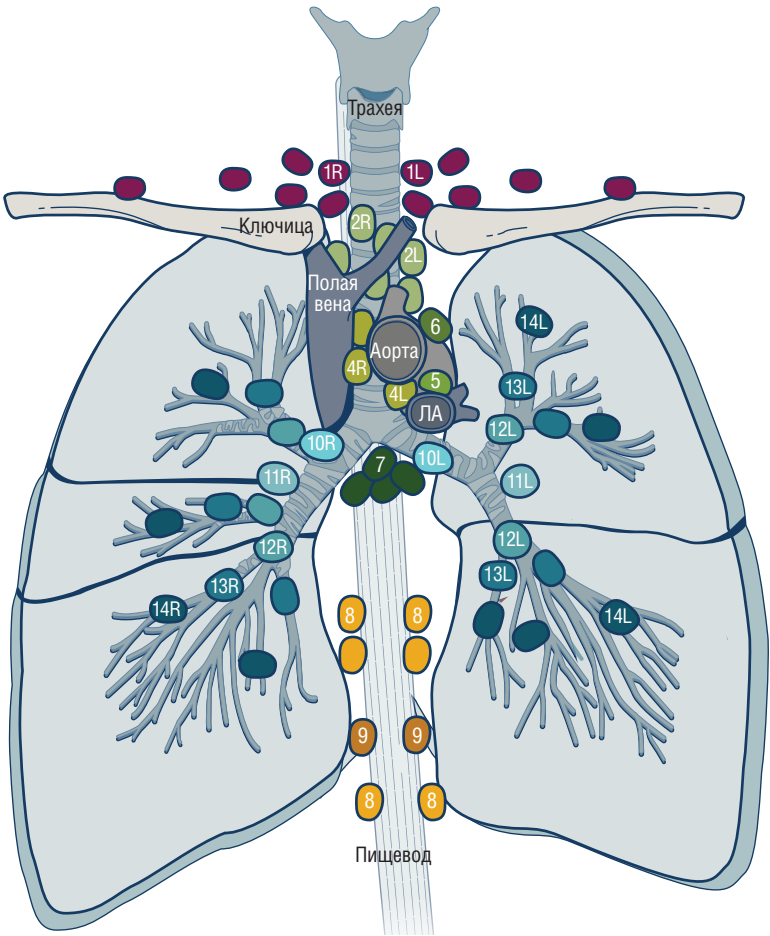
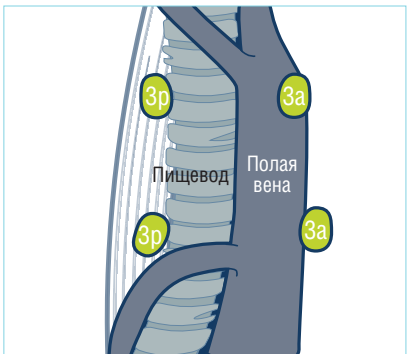
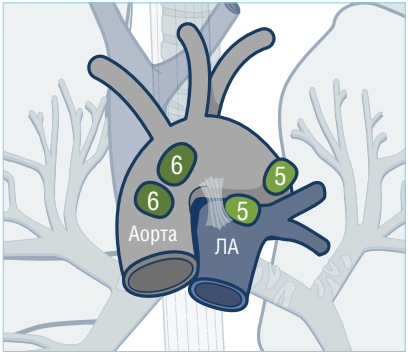


Оценка категорий N осталась без изменений по сравнению с TNM 7-й редакции

Категория N	Характеристика критерия N (8-я редакция TNM)
NX	Недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастатическое поражение ипсилатеральных перибронхиальных и/или прикорневых и внутрилегочных лимфатических узлов, в том числе в вследствие прямой инвазии самой опухоли
N2	Метастатическое поражение ипсилатеральных медиастинальных и/или бифуркационных лимфатических узлов
N3	Метастатическое поражение контралатеральных медиастинальных или прикорневых лимфоузлов; ипсилатеральных / контралатеральных лестничных или надключичных лимфоузлов

Классификация стадии НМРЛ по степени вовлечения лимфоузлов включает определение числа пораженных лимфоузлов и локализацию

14 зон локализации лимфоузлов



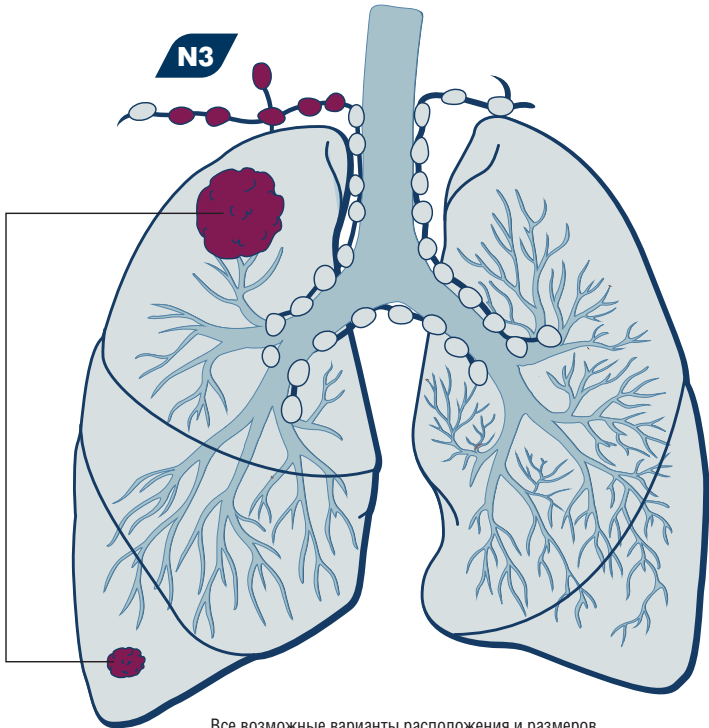
- N1** Обычно резектабельная опухоль
- N2** Выбор терапии неоднозначен
- N3** В основном предполагается, что опухоль нерезектабельная, любой положительный контралатеральный лимфоузел считается N3

Предпочтительным первым методом подтверждения возможного вовлечения лимфоузлов является трансбронхиальная игольная аспирация под контролем эндобронхиального ультразвукового исследования (EBUS-NA)

Внедрение 8-й редакции TNM привело в ряде случаев к переоценке уровня распространенности опухолевого процесса и соответствующей стадии заболевания

T	T – 7-я редакция	T – 8-я редакция	N0	N1	N2	N3
T1	T1a ≤2 см	T1a ≤1 см	IA	IIA → IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1-2 см	T1b >1-2 см				
	T1b >2-3 см	T1c >2-3 см				
T2	T2a >3-5 см	T2a >3-4 см	IB	IIA → IIB		
	T2b >5-7 см	T2b >4-5 см	IB → IIA	IIB		
T3	T3 >7 см	T3 >5-7 см	IIB	IIIA	IIIA → IIIB	IIIB → IIIC
	T3 прямая инвазия	T3 прямая инвазия				
	T3 мтс в той же доле	T3 мтс в той же доле				
T4	–	T4 >7см	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB → IIIC
	T4 поражение других органов	T4 поражение других органов				
	T4 мтс в других ипсилатеральных долях	T4 мтс в других ипсилатеральных долях				

Стадия IIIC является новой подстадией, которая описывает опухоли большего размера и / или распространенности с более выраженным поражением лимфоузлов (N3)

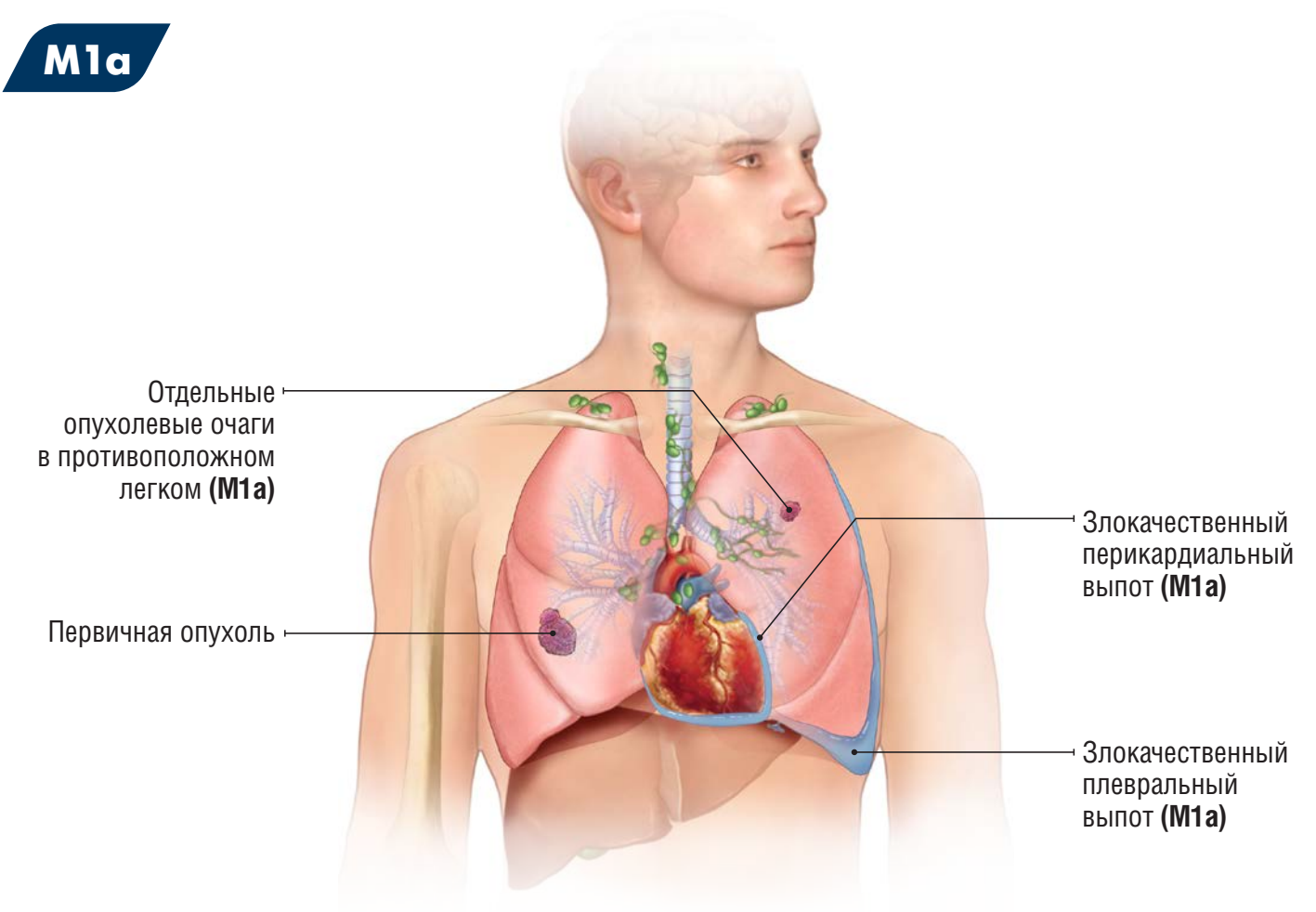


Все возможные варианты расположения и размеров опухолевых очагов на данном изображении не представлены.

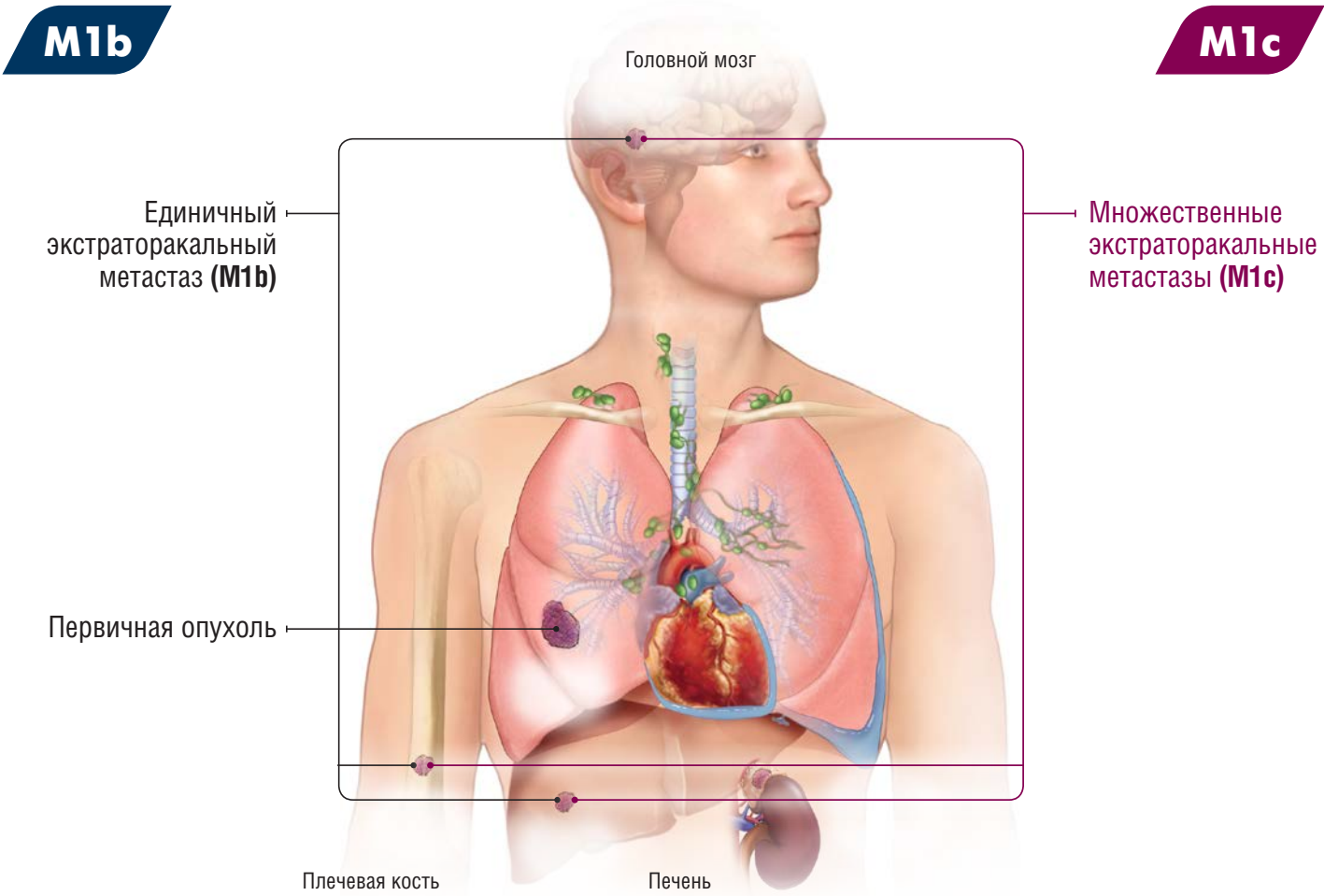
Мтс – метастазы

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ЛА – легочная артерия; L – левый; R – правый; За – превазкулярные лимфоузлы; Зр – превертебральные (ретротреахеальные) лимфоузлы

M1a



M1b



M1c

Категория М	Характеристика критерия М (8-я редакция TNM)
MX	Недостаточно данных для оценки статуса отдаленных метастазов
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов
M1a	• Отдельные опухолевые очаги в контралатеральном (противоположном) легком, или • Злокачественный плевральный выпот / опухолевое узелковое поражение плевры, или • Злокачественный перикардиальный выпот / опухолевое узелковое поражение перикарда
M1b	Единичный экстраторакальный (внелегочный) метастаз в одном органе (в том числе и поражение единичного нерегионарного лимфоузла)
M1c	Множественные экстраторакальные (внелегочные) метастазы в одном или нескольких органах

Изменения в оценке категорий М привели к выделению подстадий в стадии IV в TNM 8-й редакции

М	М – 7-я редакция	Стадия	М – 8-я редакция	Стадия
M1	M1a опухолевые очаги в контралатеральном легком, плевре, плевральный / перикардиальный выпот	IV	M1a опухолевые очаги в контралатеральном легком, плевре, перикарде, плевральный / перикардиальный выпот	IVA
			M1b единичный экстраторакальный метастаз	
	M1b другие отдаленные метастазы		M1c множественные экстраторакальные метастазы	IVB

Резектабельные пациенты

Радикальное хирургическое лечение			
	До хирургического лечения	После хирургического лечения (R0)	После хирургического лечения (R+)
I стадия	–	 IA/IB – наблюдение	 Лучевая терапия +/- химиотерапия
II стадия	–	 IIA/IIВ – химиотерапия	
III стадия	 IIIA N2 – химиотерапия	 IIIA N1 – химиотерапия  IIIA N2** – химиотерапия +/- лучевая терапия	
IV стадия			

Нерезектабельные пациенты

	Радикальное лечение в случае неоперабельности/нерезектабельности	Паллиативное лечение
I стадия	 I – лучевая терапия (SBRT)	
II стадия	 IIA – лучевая терапия (SBRT)  IIВ – ХЛТ	
III стадия	 IIIA-IIIС – ХЛТ → дурвалумаб	 IIIВ-IIIС (при невозможности проведения ХЛТ) – системная лекарственная терапия
IV стадия		 IV – системная лекарственная терапия

Излечение

I–II

- Пациентам с НМРЛ I–II стадии рекомендуется хирургический метод лечения при условии соблюдения требований к радикальной операции**
- NCCN и ESMO рекомендуют проведение адъювантной ХТ и пациентам с НМРЛ IB стадии при **высоком риске рецидива***
 - Пациентам с I стадией НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений или отказе пациента от хирургического лечения рекомендуется радикальная ЛТ.
 - При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется ХЛТ или ЛТ или ХТ.

IIIA**

- Пациенты с клинической IIIA стадией считаются условно операбельными. Резектабельными считаются:**
- Опухоли T4N0 с N0, доказанным с помощью инвазивных методов диагностики, и технической возможностью резекции R0.
 - Случаи поражения одной зоны лимфоузлов N2, если поражение остальных лимфоузлов исключено при биопсии; при мультizonном поражении N2 хирургическое лечение в объеме пневмонэктомии не дает преимуществ для пациента.
 - Случаи после индукционной ХТ, если произошло «понижение стадии» со стороны лимфоузлов и можно избежать пневмонэктомии.

При исходно не резектабельной опухоли у пациентов в удовлетворительном общем состоянии при IIIA стадии заболевания на первом этапе рекомендуется одновременная ХЛТ.

Продление жизни

IIIB/C

- Стадии IIIB и IIIC являются неоперабельными, для данной категории пациентов рекомендуется проведение одновременной ХЛТ в качестве основного метода лечения**
- После завершения ХЛТ больным, не имеющим признаков прогрессирования болезни, рекомендуется поддерживающая иммунотерапия дурвалумабом.

IV

- Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества за счет эффективного контроля симптомов болезни**
- Пациентам с IV стадией рекомендуется назначать лечение с учетом предиктивных и прогностических факторов.

*Высокий риск рецидива: опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст <75 лет.
НМРЛ – мелкоклеточный рак легкого, ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия, ХЛТ – химиолучевая терапия, SBRT – стереотаксическая лучевая терапия тела.

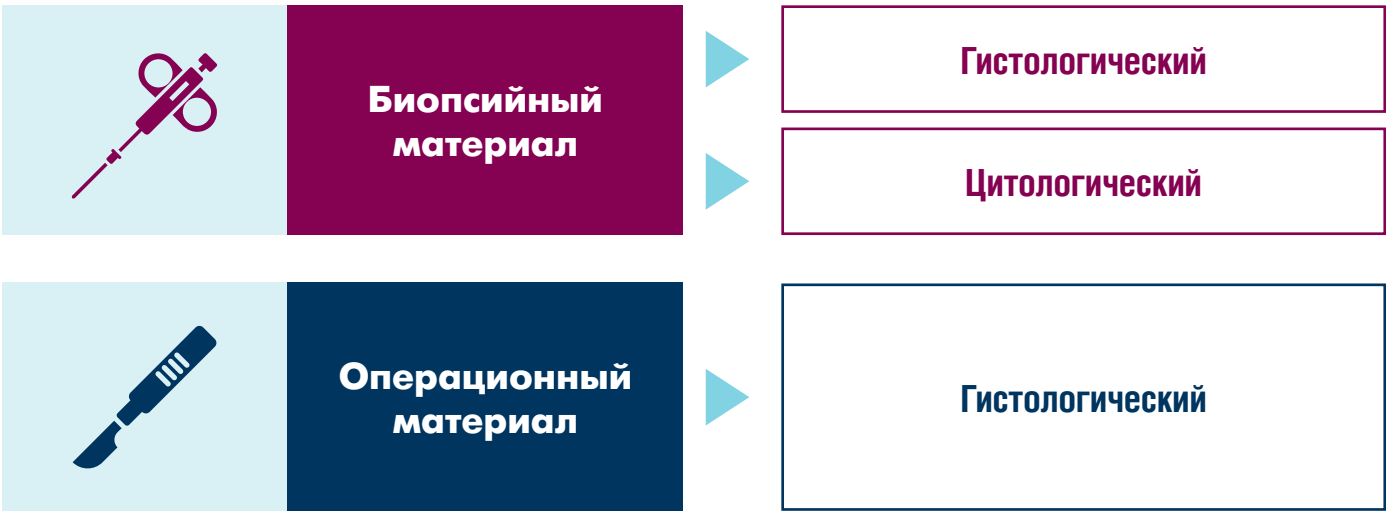
Определение статуса активирующих мутаций согласно российским клиническим рекомендация является основным этапом диагностики пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ

При выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций:

Обязательный объем тестирования:	Возможный объем тестирования:
- Мутации гена EGFR (18–21 экзоны) - Транслокации ALK - Транслокации ROS1 - Мутации BRAF V600E	- RET - c-MET - HER2 - KRAS

Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа или в случаях плоскоклеточного рака у некурящих молодых больных (< 50 лет)

Для молекулярно-генетического тестирования с целью определения драйверных мутаций может быть использован как операционный, так и биопсийный материал, в т.ч. цитологический



Требования к различным типам материала для молекулярно-генетического тестирования

	Гистология	Цитология
Тип материала	Гистологический материал (биопсия, операционный материал) – золотой стандарт Материал должен быть представлен в виде парафинового блока – фиксированный в формалине и залитый в парафин фрагмент ткани	Цитологический материал (мокрота, бронхиальные смывы, бронхиальные браш-биопсии, трансбронхиальные пункционные аспирационные биопсии, бронхоальвеолярный лаваж, трансторакальная аспирационная биопсия, плевральный экссудат) Материал может быть представлен: - Окрашенными цитологическими стеклами (только предметные стекла, без покровных) - Цитологическими блоками (цитоблоки) - Цитоспинами (жидкостная цитология)
Количество опухолевых клеток	Для того, чтобы результаты тестирования адекватно отражали наличие/отсутствие генетических изменений в опухоли, содержание опухолевых клеток в препарате должно быть не менее 20% В других случаях необходимо проведение микродиссекции (забор отдельных клеток под контролем микроскопа)	Материал на стеклах должен содержать не менее 200 опухолевых клеток , доля опухолевых клеток среди всех клеток образца – не менее 30%
Место забора	Материал может быть получен как из первичной опухоли, так и из метастазов	–
Время забора материала	Момент забора биологического материала не имеет значения: - материал, взятый на этапе диагностики - архивный операционный материал	
Фиксация образца	Время от взятия образца до фиксации: фиксация должна быть начата не более, чем через 1 час после взятия ткани В нефиксированном материале происходит ферментативное разрушение клеток. Недопустима фиксация материала на следующий день Тип фиксации: 10% нейтральный (забуференный) формалин Допускается, но нежелательна, фиксация в этаноле, ацетоне Время фиксации не должно превышать: - для операционного материала – 12–24 ч - для биопсийного материала – 6–8 ч При увеличении времени фиксации (более 1–3-х суток) ДНК претерпевает необратимые изменения и может быть непригодна для тестирования	Фиксация и окраска препарата не препятствуют осуществлению теста. Фиксация материала должна быть проведена согласно установленным технологиям и выполнена без нарушений, ведущих к деградации генетического материала. Тип фиксации для цитологических блоков: 10% нейтральный (забуференный) формалин Допускается, но нежелательна, фиксация в этаноле Время фиксации не должно превышать 6–48 ч
Подготовка к отправке	К парафиновому блоку необходимо прикладывать окрашенный гистологический препарат, полученный непосредственно из этого блока («стекло-отпечаток»)	К препарату должны быть приложены комментарии цитолога о количестве и % опухолевых клеток на стекле Область наибольшего скопления опухолевых клеток должна быть обведена маркером или карандашом

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имфинзи®

Торговое наименование: Имфинзи®.

Регистрационный номер: ЛП-005664-090720.

Международное непатентованное название: дурвалумаб.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, анти-тела моноклональные.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав: в 1 мл концентрата содержится: действующее вещество: дурвалумаб 50 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат 2,7 мг, α,α-трегалозы дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг.

Показания к применению: Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином.

Противопоказания: повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени.

С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни.

Способ применения и дозы: Препарат Имфинзи® необходимо вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 1 часа. *Местнораспространенный НМРЛ:* Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг один раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. *Распространенный МРЛ:* Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 1500 мг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают из расчета 20 мг/кг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 20 мг/кг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения массы тела более 30 кг; репарат Имфинзи® следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов при их назначении в один и тот же день). Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон. Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного переворачивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата; не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала

введения не должно превышать: 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C; 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °C. **Введение:** раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным встроенным 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Побочное действие: Профиль безопасности препарата Имфинзи® в монотерапии был изучен на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, принимавших участие в 9 исследованиях. Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21,5%), диарея (16,3%) и сыпь (16,0%).

Нежелательные реакции у пациентов, получавших препарат Имфинзи® в монотерапии: Определение частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неутонченной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). Нарушения со стороны нервной системы: неутонченной частоты – миастения гравис (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неутонченной частоты). Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%), часто – пневмонит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%), дисфония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), нечасто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – увеличение активности АСТ или АЛТ (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 2,3%), нечасто – гепатит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,8%), диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), нечасто – колит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). Нарушения со стороны эндокринной системы: очень часто – гипотиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – гипертиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – тиреоидит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), недостаточность надпочечников (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), редко – гипопаратиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), сахарный диабет 1 типа (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), несахарный диабет (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%). Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), дизурия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – нефрит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), часто – потливость в ночное время (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), нечасто – дерматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), редко – пемфигоид (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0). Нарушения со стороны сердца: редко – миокардит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%). Общие расстройства и реакции в месте введения: очень часто – лихорадка (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), часто – периферические отеки (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции верхних дыхательных путей (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 3,5%), кандидоз полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), дентальные инфекции и инфекции мягких тканей полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), грипп

(частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%). Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – миалгия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), нечасто – миозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), неутонченной частоты – полимиозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неутонченной частоты). Травмы, интоксикации и осложнения процедур: часто – реакции, связанные с введением препарата (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). Профиль безопасности препарата Имфинзи® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами был оценен у 265 пациентов в исследовании CASPIAN; он соответствует профилю безопасности препарата Имфинзи® при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов.

Особые указания: Иммуноопосредованный пневмонит, или интерстициальная болезнь легких, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит проводят рентгенологическое исследование. Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованный колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита или диареи. Иммуноопосредованный гипотиреоз, гипертиреоз и тиреоидит отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников отмечалась у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков

и симптомов сахарного диабета 1 типа. Иммуноопосредованный гипопаратиреоз/гипопитуитаризм отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипопаратиреоза или гипопитуитаризма. Иммуноопосредованный нефрит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. С учетом механизма действия препарата Имфинзи®, могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миокардит, миозит и полимиозит. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30. Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения: 18.07.2019.

Если вам стало известно о нежелательных явлениях, другой информации по безопасности или случаях неэффективности при использовании препаратов нашей компании, пожалуйста, в течение 24 часов свяжитесь с сотрудниками подразделения по безопасности лекарственных препаратов +7 (495) 799 56 99 (доб. 2580) или отправьте всю известную вам информацию на электронный адрес: AdverseEvents.ru@AstraZeneca.com.

IMF_RU-8017, дата одобрения 14.08.2020

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо®

Регистрационный номер: ЛП-004492.

Международное непатентованное название: осимертиниб.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, протеинки-назы ингибитор.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Состав: Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниба мезилат 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг.

Показания к применению: Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо® противопоказан. Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин, и карбамазепин).

Способ применения и дозы: До назначения препарата Тагриссо® следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линии);мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR). **Дозы:** Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки.

С осторожностью: интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетан, эфавиленз, модафинил), нарушение функции почек тяжелой степени.

Побочное действие: Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо® отражает опыт его применения у 1142 пациентов НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях III фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух исследованиях, проводимых в одной группе (вторая или последующие линии терапии в исследованиях AURAex и AURA 2) и в одном исследовании I фазы (первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 9,7% и 0,9%, соответственно. У 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA (AURA 3, AURA ex, AURA 2 и AURA 1):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций

3-4 степени – 1,5%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%), очень часто – стоматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кератит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%), очень часто – сухость кожи (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), очень часто – паронихия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), очень часто – зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), нечасто – мультиформная эритема (частота нежелательных реакций любой степени – 0,35%), редко – синдром Стивенса-Джонсона (частота нежелательных реакций любой степени – 0,02%). Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – удлинение интервала QTc (частота нежелательных реакций любой степени – 0,9%). Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений): очень часто – снижение количества тромбоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,6%), очень часто – снижение количества лейкоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%), очень часто – снижение количества лимфоцитов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 7,2%), очень часто – снижение количества нейтрофилов (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA (степень определяли по CTCAE):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, стоматит – любая степень – 29%, степень 3 и выше – 0,7 %. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 36%, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 35%, степень 3 и выше – 0,4 %, зуд – любая степень – 17%, степень 3 и выше – 0,4%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,1%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 51 %, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 72%, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов – любая степень – 63%, степень 3 и выше – 5,6%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3 (степень определяли по CTCAE):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит - любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, Степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27 %, степень 3 и выше – 2,2%.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенкаФармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. TAG_RU-6714. Дата одобрения: 10.03.2020. Дата истечения: 10.03.2022.

Список литературы

1. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017;151(1):193-203;
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009 Jul;136(1):260-271;
3. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):138-155;
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4):iv1-iv21;
5. Quint LE. Lung cancer: assessing resectability. Cancer Imaging. 2004;4(1):15-18;
6. Teran MD, Brock MV. Staging lymph node metastases from lung cancer in the mediastinum. J Thorac Dis. 2014;6(3):230-236;
7. Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Горбунова В. А., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого.Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).02 10;
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer V.2.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Дата обращения 11.01.2021;
9. Программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Практическое руководство для врачей. <http://www.cancergenome.ru/materials/guide.pdf>. Дата обращения 11.01.2021.

СТАДИРОВАНИЕ РАКА ЛЕГКОГО СОГЛАСНО КЛАССИФИКАЦИИ TNM (8-Я РЕДАКЦИЯ, 2017 Г.)

Стадия опухоли	T	N	M
IA1	T1a(mi) T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b T3	N1	M0
		N0	M0
IIIA	T1a-T2b T3-T4 T4	N2	M0
		N1	M0
		N0	M0
IIIB	T1a-T2b T3-T4	N3	M0
		N2	M0
IIIC	T3-T4	N3	M0
IVA	Любой индекс T	Любой индекс N	M1a-M1b
IVB	Любой индекс T	Любой индекс N	M1c

Материал предназначен для специалистов здравоохранения
Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.