

Мелкоклеточный рак лёгких

Диагностика и лечение

Подготовила студентка
6 курса лечебного факультета
Первого МГМУ им. И. М. Сеченова
Палладина Александра Дмитриевна
Научный руководитель:
к. м. н. Синельников Игорь Евгеньевич

МРЛ

- эпителиальная опухоль
- имеет высокий индекс митотической активности
- Составляет до 15% всех форм рака лёгкого
- МРЛ чаще всего встречается у курящих больных
- Чаще развивается в крупных бронхах (центральный, долевой)

Характеристики

- Короткий анамнез
- Скрытое течение
- Быстрое развитие (время удвоения в среднем 33 дня)
- Раннее метастазирование
- Высокая чувствительность к химиотерапии

Симптомы

- Частый кашель или резкое изменение характера кашля в случае длительного курения
- Усталость, не проходящая после отдыха, потеря аппетита и веса
- Одышка
- Обструктивная пневмония

Паранеопластические синдромы

- Миастеническая – синдром Ламберта-Итона (антитела к кальциевым каналам → снижение высвобождения ацетилхолина из окончаний двигательных волокон)
- Энцефаломиелит
- Сенсорная нейропатия (антитела к клеткам опухоли и нейрональным белкам)
- Синдром Пархона (несахарный антидиабет)

С 1973 г. существовала предложенная Veterans Administration Lung Cancer Study Group систематизация МРЛ на

- «локализованный процесс» (не выходящий за пределы одной половины грудной клетки с вовлечением в процесс регионарных ипсилатеральных лимфатических узлов корня и средостения, а также и ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов);
- «распространенный процесс» (с отдаленными метастазами и/или опухолевым плевритом).

- В последнюю Международную классификацию рака легкого по системе TNM 2009 г. (7-й пересмотр) включен мелкоклеточный рак.
- Исследования, проведенные в МНИОИ им. П.А. Герцена, показали, что и мелкоклеточный рак легких имеет локорегионарную стадию развития и его можно диагностировать в I—II стадии, определяющей возможность хирургического лечения в сочетании с адъювантной полихимиотерапией.
- При первичной опухоли T1 у 66,7 % отсутствовали метастазы во внутригрудных ЛУ, T2 — у 31,4 % и даже T3 — у 15 % больных. При комбинированном методе лечения на стадиях I-II 5 летняя выживаемость составляет $28,1 \pm 7,7\%$

Классификация рака легкого по системе TNM 7-го пересмотра

T – Первичная опухоль

Tx Недостаточно данных для оценки первичной опухоли или опухоль доказана только наличием опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов, но не выявляется методами визуализации

TO Первичная опухоль не определяется

Tis Преинвазивная карцинома (carcinoma in situ);

T1 Опухоль ≤ 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (без поражения главного бронха)

T1a Опухоль < 2 см в наибольшем измерении

T1b Опухоль < 2 см, но > 3 см в наибольшем измерении

T2 Опухоль > 3 см в наибольшем измерении или опухоль любого размера, прорастающая висцеральную плевру или сопровождающаяся ателектазом, или обструктивной пневмонией, распространяющейся на корень легкого, но не захватывающей все легкое. Проксимальный край опухоли располагается не менее чем в 2 см от карины

T2a Опухоль > 3 см, но < 5 см в наибольшем измерении

T2b Опухоль > 5 см, но < 7 см в наибольшем измерении

T3 Опухоль > 7 см или любого размера, непосредственно переходящая на: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, медиастинальную плевру, перикард, или опухоль, доходящая до карины менее чем на 2 см, но без вовлечения карины, или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого, или наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в первично пораженной доле легкого

T4 Опухоль любого размера, непосредственно переходящая на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный нерв, пищевод, тела позвонков, карину; или наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в другой доле первично пораженного легкого

N – Регионарные лимфатические узлы

Nx Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 Имеется поражение перибронхиальных и(или) лимфатических узлов корня легкого на стороне поражения, внутрилегочных лимфатических узлов, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы

N2 Имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения или бифуркационных

N3 Имеется поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне, прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне

M – Отдаленные метастазы

Mx Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

MO Нет признаков отдаленных метастазов

M1 Наличие отдаленных метастазов

M1a Наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в контралатеральном легком; опухоль с диссеминацией по плевре, злокачественным плевральным или перикардальным выпотом*

M1b Другие отдаленные метастазы

* Когда полученные клинические данные свидетельствуют о том, что выпот не связан

с опухолью, плевральный выпот должен быть исключен как элемент стадирования, и пациенту должна быть установлена стадия T1, T2 или T3.

- Стадирование должно проводиться на основании TNM классификации

Таблица 2

Классификация рака легкого по стадиям [2]

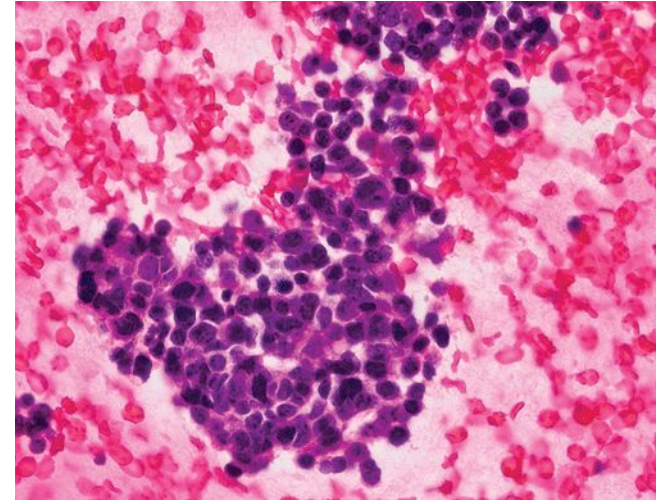
Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, 1б	N0	M0
1B	T2a	N0	M0
IIA	T1a, 1б, 2a	N1	M0
	T2б	N0	M0
IIB	T2б	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, 1б, 2a, 2б	N2	M0
	T3	N1, 2	M0
	T4	N0, 1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Любая T	N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1a, 1б

Онкомаркер

- Прогностическое значение при динамическом наблюдении за больными МРЛ имеют маркеры нейронспецифическая енолаза (NSE) и раково-эмбриональный антиген (РЭА)
- В крови здоровых людей концентрация NSE не превышает 12,5 нг/мл, может повышаться до 20 нг/мл при простудных заболеваниях, критическим уровнем считается 25 нг/мл
- К завышению показателя могут также привести гемолиз и отсроченное центрифугирование крови

Гистологические варианты

- Овсяноклеточный
- Промежуточно-клеточный (лимфоцитоподобные клетки)
- Комбинированный овсяноклеточный

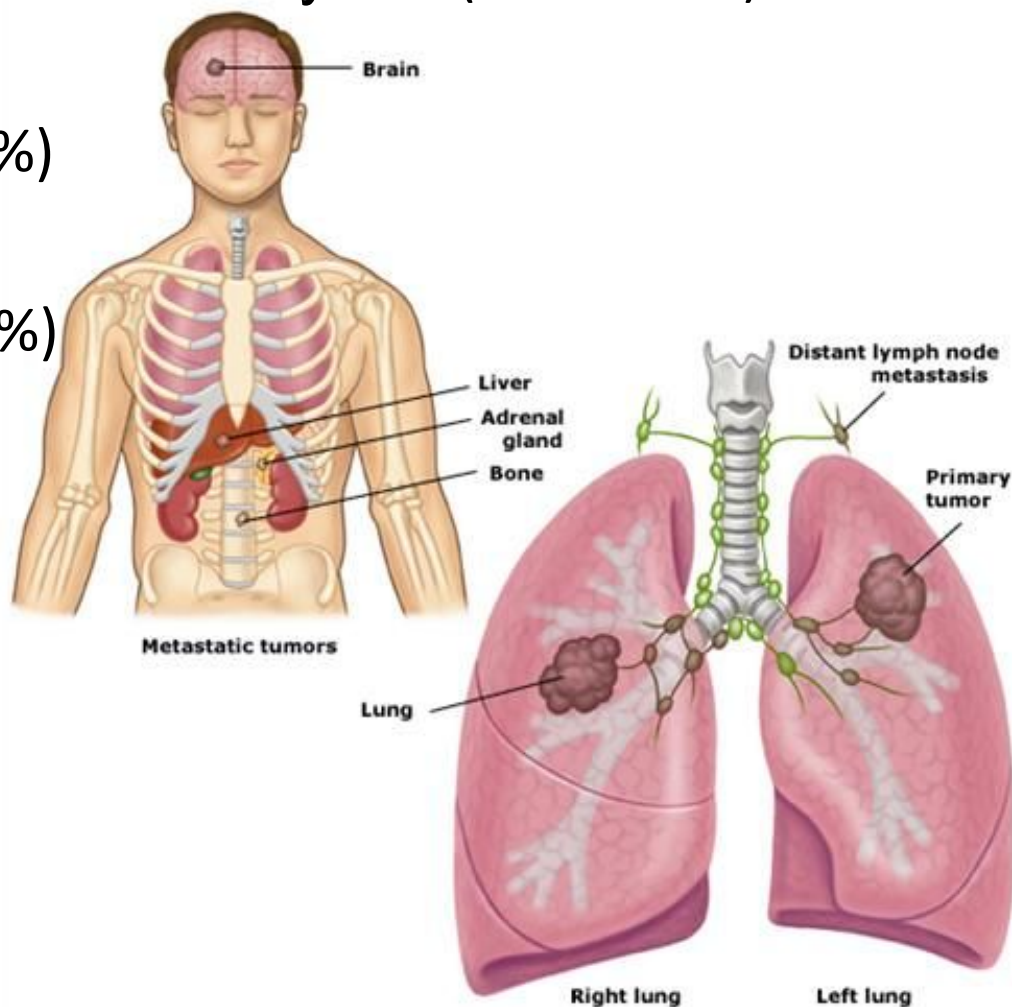


В настоящее время большинство исследователей считают, что для лечения заболевания и его прогноза гистологический подтип не имеет значения

Мелкоклеточный рак характеризуется быстрым и распространенным метастазированием:

наиболее часто поражаются

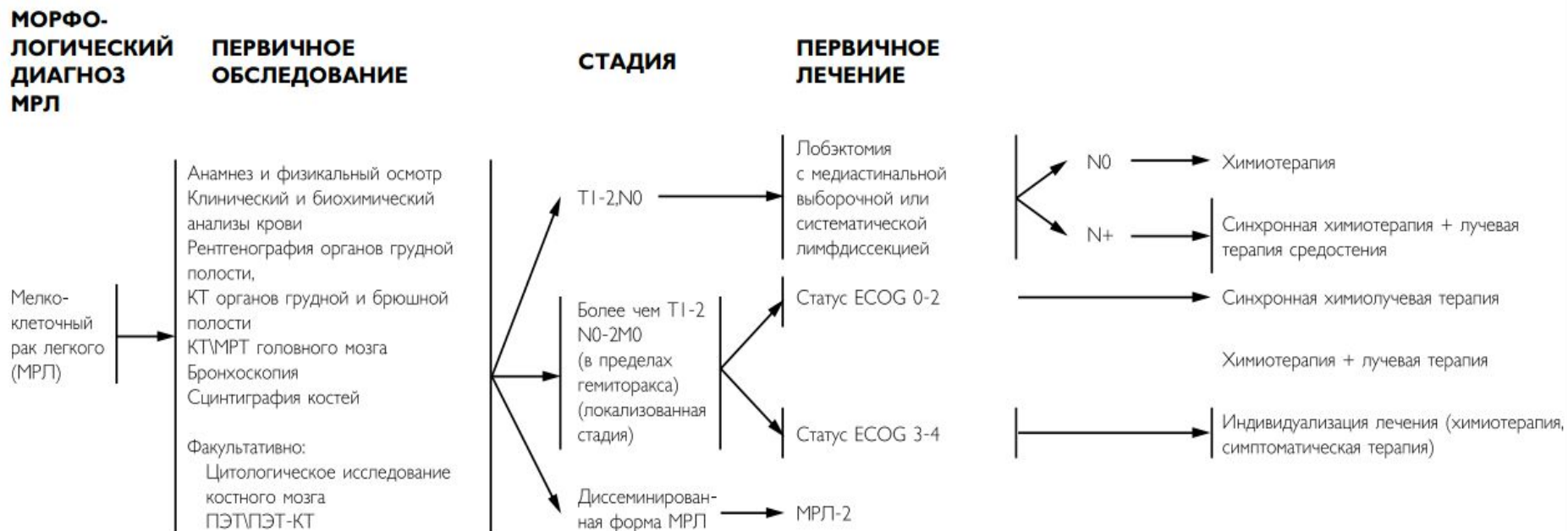
- внутригрудные лимфатические узлы (90—100%)
- печень (14—50%)
- надпочечники (14—53%)
- кости (28— 45%)
- ГОЛОВНОЙ МОЗГ (14—22%)

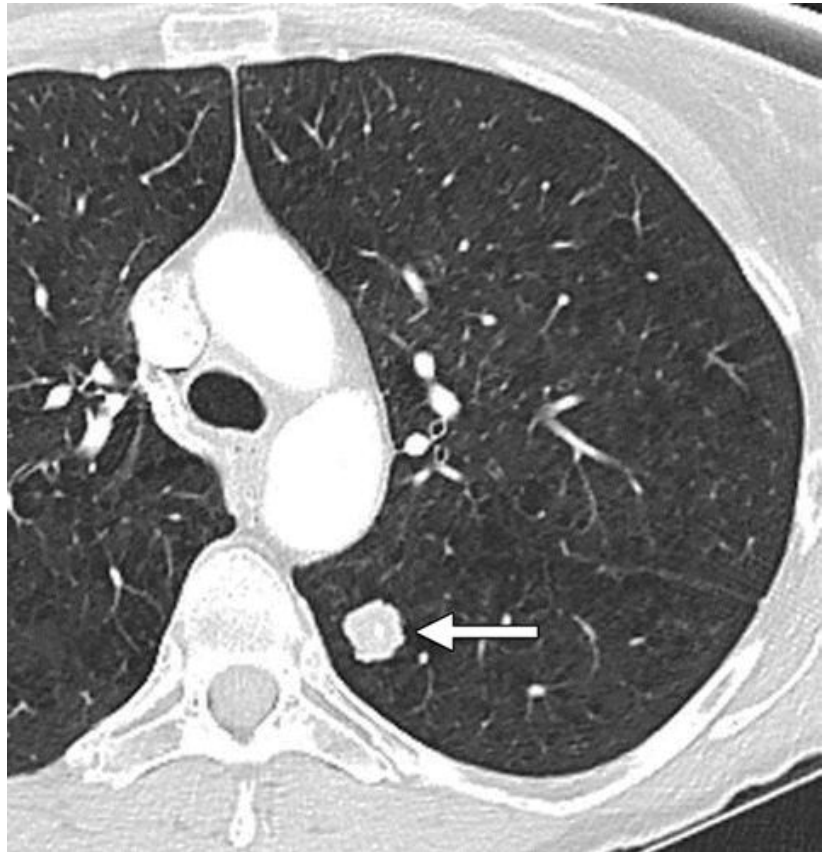


Диагностика

- сбор анамнеза и физикальный осмотр,
- общий и биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, надключичных, подмышечных л/узлов и забрюшинного пространства
- Исследование л/у средостения – медиастиноскопия, эндобронхиальное/чреспищеводное УЗИ с пункционной биопсией
- КТ органов грудной клетки и головного мозга (желательно с в/в контрастированием) – выявляет мтс в 10-15% случаев бессимптомного МРЛ, сцинтиграфия скелета (выявляет мтс в 30% случаев бессимптомного МРЛ и при нормальном уровне ЩФ).
- По показаниям: цитологическое исследование костного мозга, МРТ головного мозга, ПЭТ.
- Необходимо очень быстро провести обследование! (1 неделя)

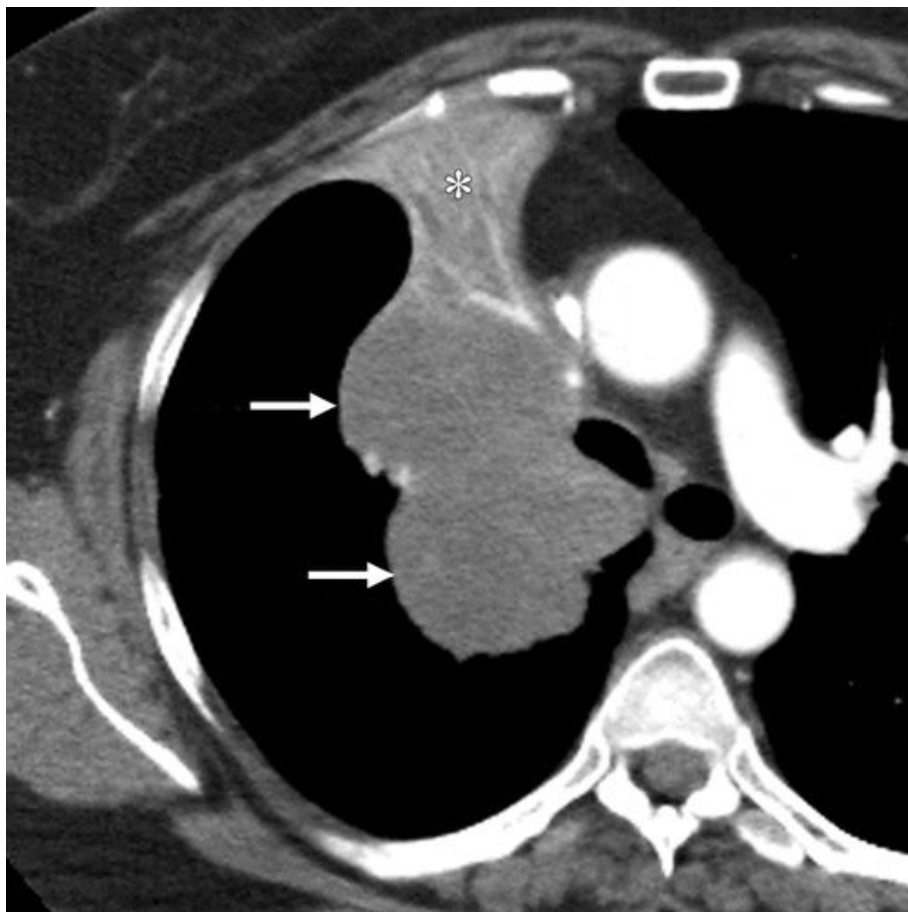
Таблица 2. Алгоритм диагностики и лечения МРЛ





Л-МРЛ у 51-летней женщины. КТ с контрастом выявляет образование с неровными краями в левой нижней доле (стрелка).

При цитологическом исследовании биоптата был выявлен мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ)

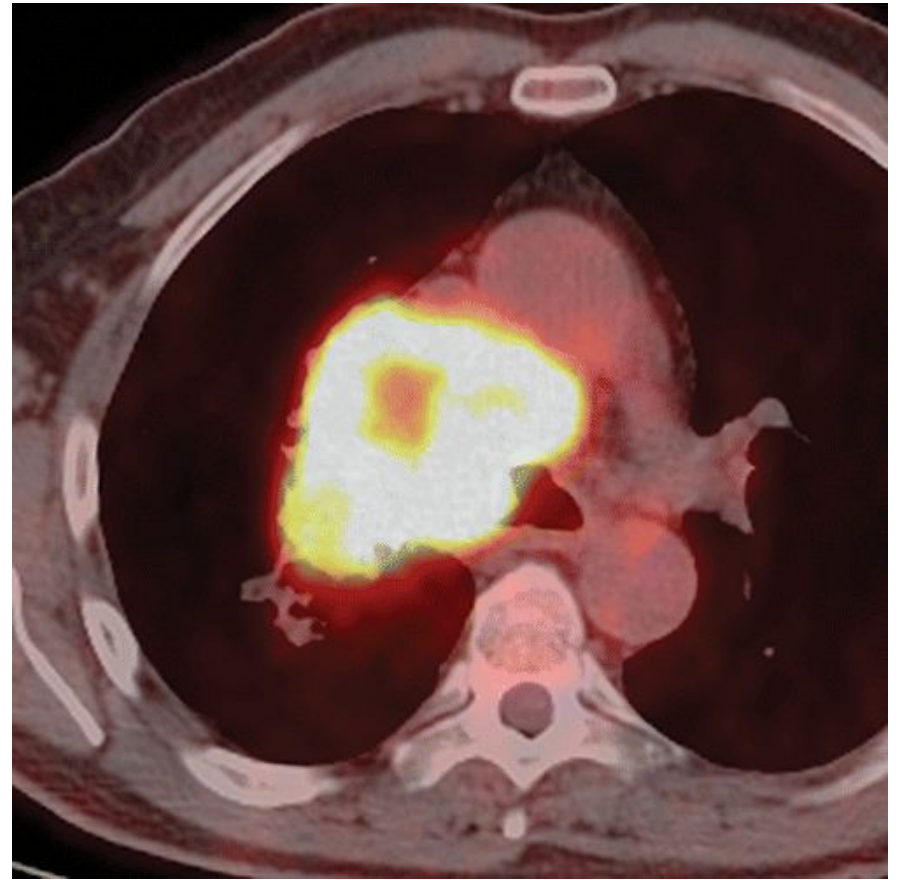
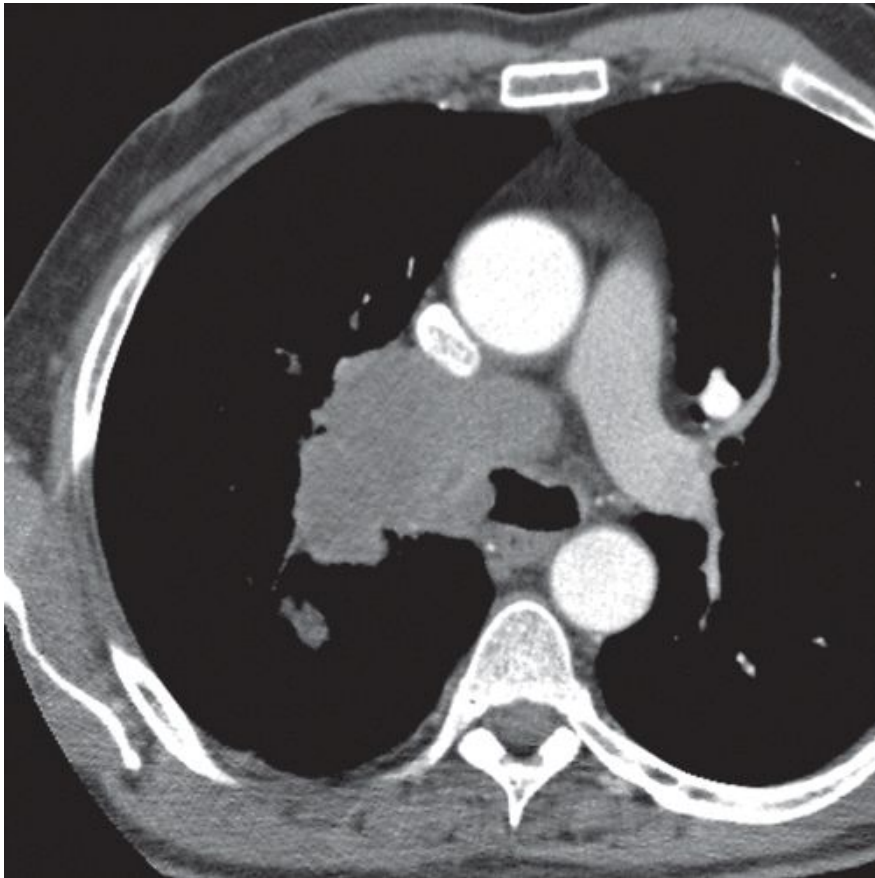


МРЛ у 57-летней женщины.

КТ с контрастированием выявляет большое мягкотканное образование (стрелки) в области ворот правого лёгкого.

Опухоль обтурирует правый верхнедолевой бронх, что привело к ателектазу правой верхней доли (*).

Л-МРЛ у 65-летнего мужчины (а) КТ с контрастом – большое мягкотканное образование, занимающее ворота правого лёгкого и правую часть средостения



ПЭТ-КТ выявляет усиленное поглощение ФДГ большей частью опухоли. Сниженное поглощение ФДГ в центре опухоли свидетельствует о некрозе. С помощью бронхоскопии был верифицирован МРЛ в данном случае это Л-МРЛ. Из-за высокой метаболической активности на ПЭТ и ПЭТ-КТ часто визуализируется усиленное поглощение ФДГ мелкоклеточным раком лёгкого, что делает эти исследования более точными, нежели КТ.

Tis,T1-2aNO-1MO (I стадия)

Хирургическое лечение сегодня не может рассматриваться как стандарт лечения для большинства больных МРЛ. Выбор операции обоснован лишь при первой стадии болезни

Оно должно дополняться послеоперационной полихимиотерапией (4 курса), лучевой терапией и профилактическим облучением головного мозга

Такое лечение позволяет добиться до 39% 5-летней выживаемости.

T2N0-3M0 (I-IIIb стадии) – локализованный МРЛ

Стандарт лечения этих
стадий – комбинация
химиотерапии с лучевой
терапией

Показано, что химиолучевая терапия при Л-МРЛ имеет преимущество над одной химиотерапией, а «ранняя» лучевая терапия (на I – II курсах химиотерапии) над «поздней» (на III – IV курсах).

Лечение локализованного МРЛ (стадии I-IIIВ, опухолевый процесс ограничен гемитораксом)

Больным в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1) показана одновременная химиолучевая терапия.

- При наличии массивных опухолей оправдано проведение 1-2 циклов индукционной ХТ с последующим присоединением лучевой терапии.
 - У тяжелых больных (ECOG 2-3) лечение следует начать с ХТ (возможно применение монотерапии), в дальнейшем может быть проведена ЛТ.

Профилактическое облучение мозга

Проводится больным МРЛ после оперативного лечения и после консервативной терапии при полном, частичном эффекте и стабилизации процесса в грудной клетке, оцененных по КТ.

При прогрессировании не проводится

При наличии симптомов локального поражения при распространённом МРЛ (симптомные МТС в головной мозг, синдром сдавления ВПВ, ателектаз лёгкого, поражение костей с болевым синдромом, признаки компрессии спинного мозга) – возможно присоединение паллиативной лучевой терапии.

Химиотерапия

Таблица 1. Рекомендуемые режимы химиотерапии при МРЛ

Режим	Схема
1-я линия	
EP	Этопозид 120 мг/м ² в 1-3 дни Цисплатин 75 мг/м ² в 1 день. Интервал 21 день.
ЕС	Этопозид 100 мг/м ² в 1-3 дни Карбоплатин AUC=5 в 1 день Интервал 21 день.
2-я линия	
CAV	Циклофосфамид 1000 мг/м ² в 1 день Доксорубицин 50 мг/м ² в 1 день Винкристин 1 мг/м ² в 1 день Интервал 21 день.
IP	Иринотекан 65 мг/м ² в 1,8 дни Цисплатин 75 мг/м ² в 1 день. Интервал 21 день.
Схемы резерва	
Этопозид	50 мг/м ² в 1-21 дни внутрь Интервал 28 дней.
Топотекан	1,5 мг/м ² в 1-5 дни. Интервал 21 день
Паклитаксел	80 мг/м ² еженедельно №3. Перерыв 2 нед.

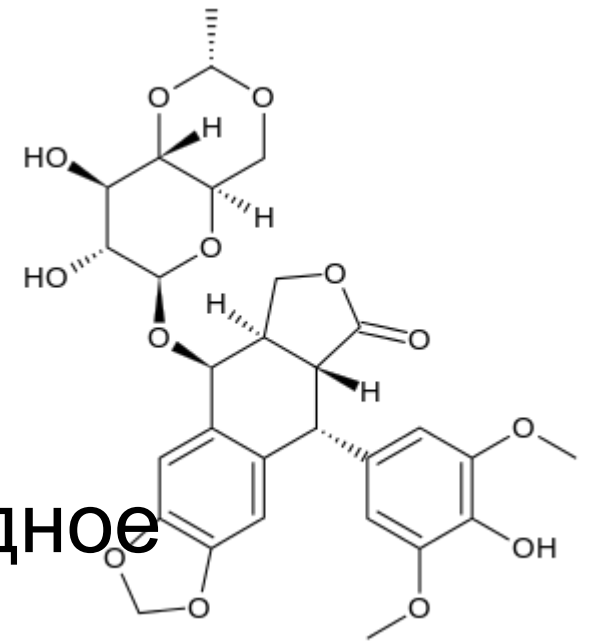
Стандартом ХТ является сочетание этопозида с цисплатином или карбоплатином (схемы EP/EC).

Карбоплатин используется у ослабленных больных и при нарушении функции почек.

- Обычно проводится 4-6 циклов химиотерапии 1 линии.
- Каждые 2 цикла проводится контрольное обследование для оценки эффекта.



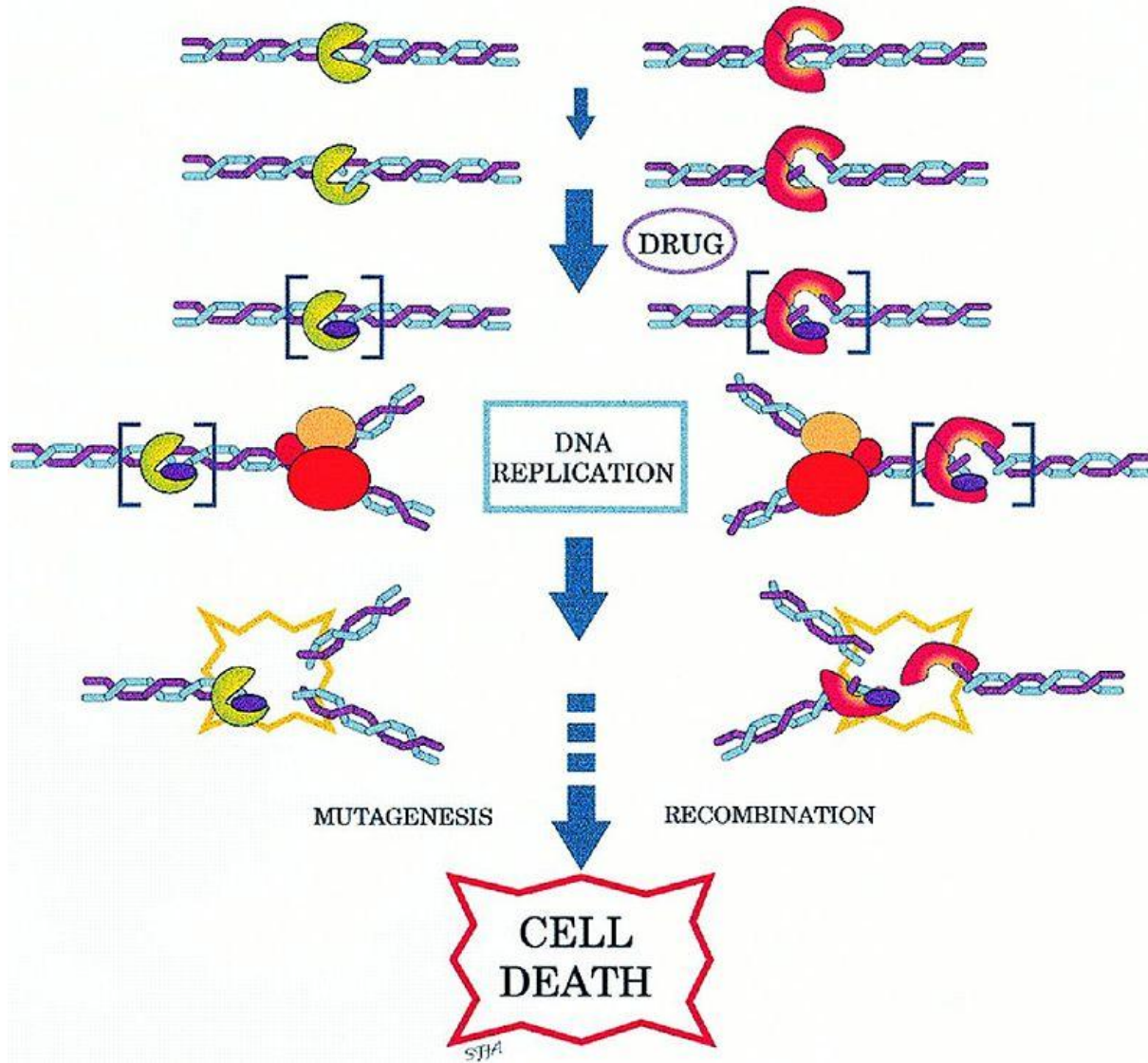
Этопозид



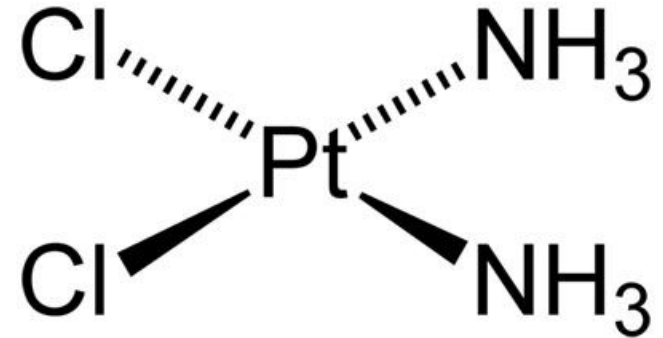
- Полусинтетическое производное подофиллотоксина
- Ингибитор топоизомеразы II
- Оказывает цитотоксическое действие за счет повреждения ДНК. Препарат блокирует митоз, вызывая гибель клеток в G2-фазе и поздней S-фазе митотического цикла.

TOPOISOMERASE I

TOPOISOMERASE II



Цисплатин



- Повреждает ДНК
- Действует вне зависимости от фазы клеточного цикла
- Останавливает продукцию АТФ
- Запускает апоптоз
- Иницирует оксидативный стресс

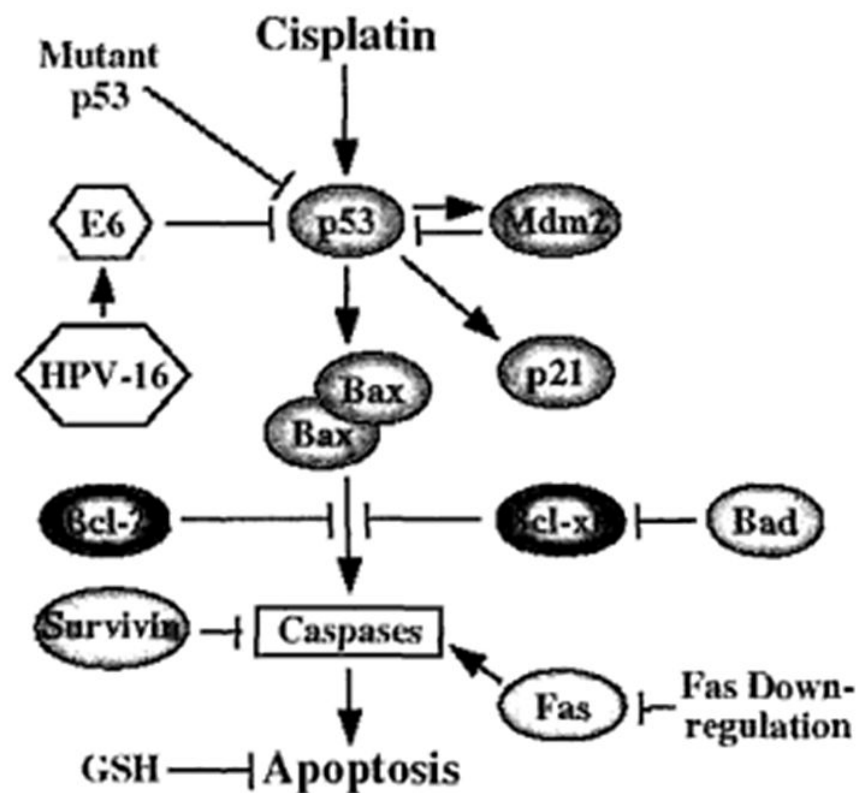
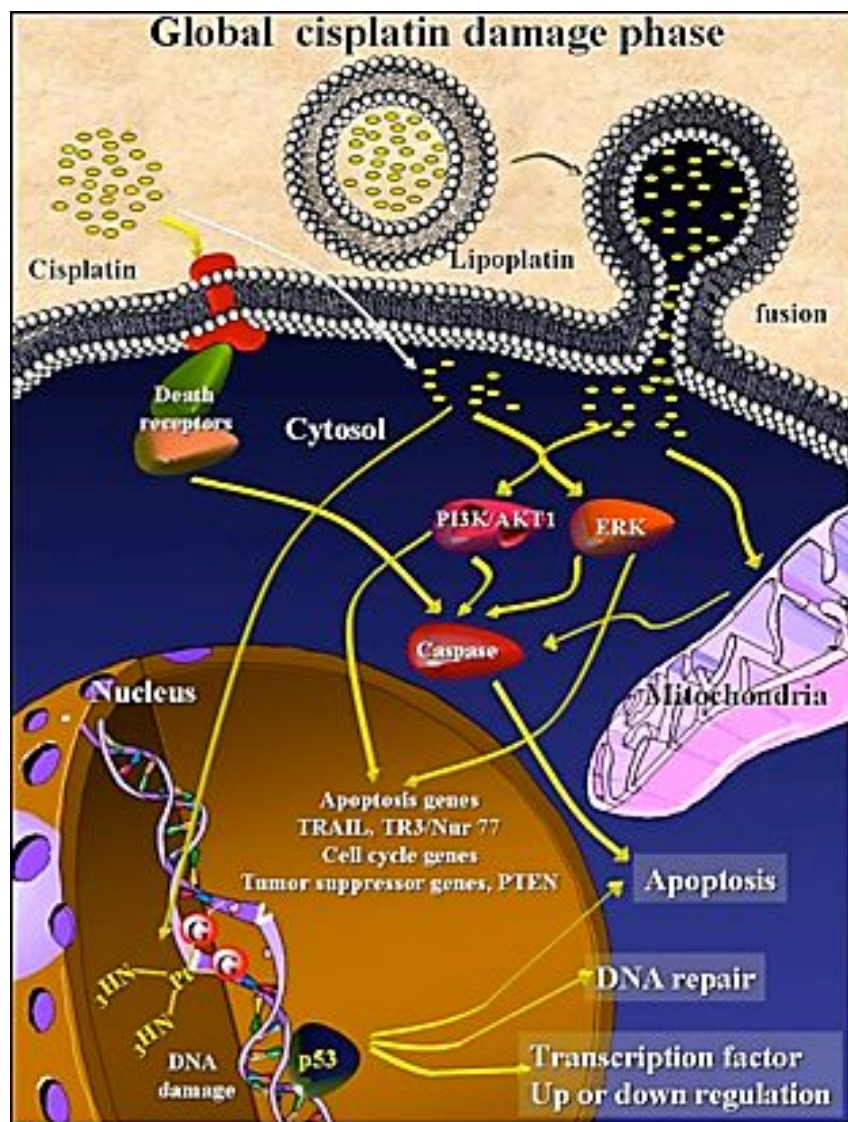
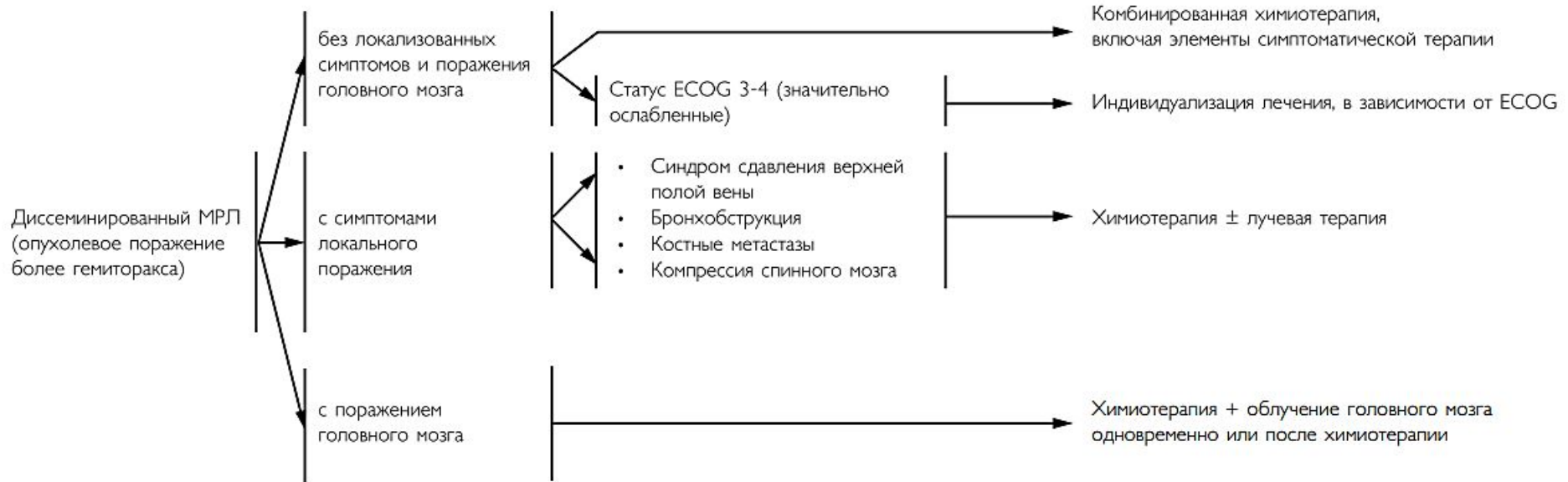


Рис. 2. Схема регуляции апоптоза цисплатином

СТАДИЯ IV

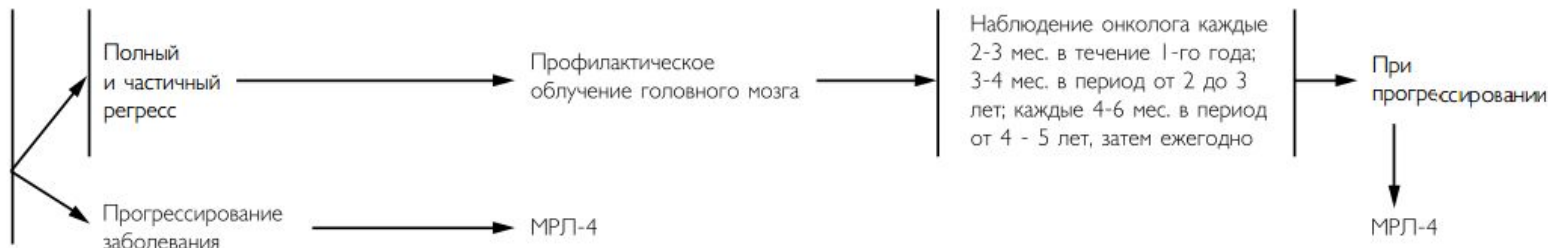
ТлюбаяНлюбаяM₁

ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ



ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ТЕРАПИИ

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



ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

«Чувствительные формы» после 3 мес

«Резистентные формы» до 3 мес.

«Рефрактерная форма» - прогрессирование болезни во время лечения

ПОСЛЕДУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

