

Мелкоклеточный рак лёгких

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 бронхопульмональная нейроэндокринная 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, долево́й)

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

- Миастенический синдром Ламберта-Итона (антитела к кальциевым каналам снижение высвобождения ацетилхолина из окончаний двигательных волокон)
- Энцефаломиелопатия
- Сенсорная нейропатия (антитела к клеткам опухоли и нейрональным белкам)
- Синдром Пархона (несахарный антидиабет)
- Синдром Кушинга (продукция АКТГ)

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

T0 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

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

M0 Нет признаков отдаленных метастазов

M1 - Наличие отдаленных метастазов

* 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

- Стадирование должно проводиться на основании TNM классификации

Таблица 2

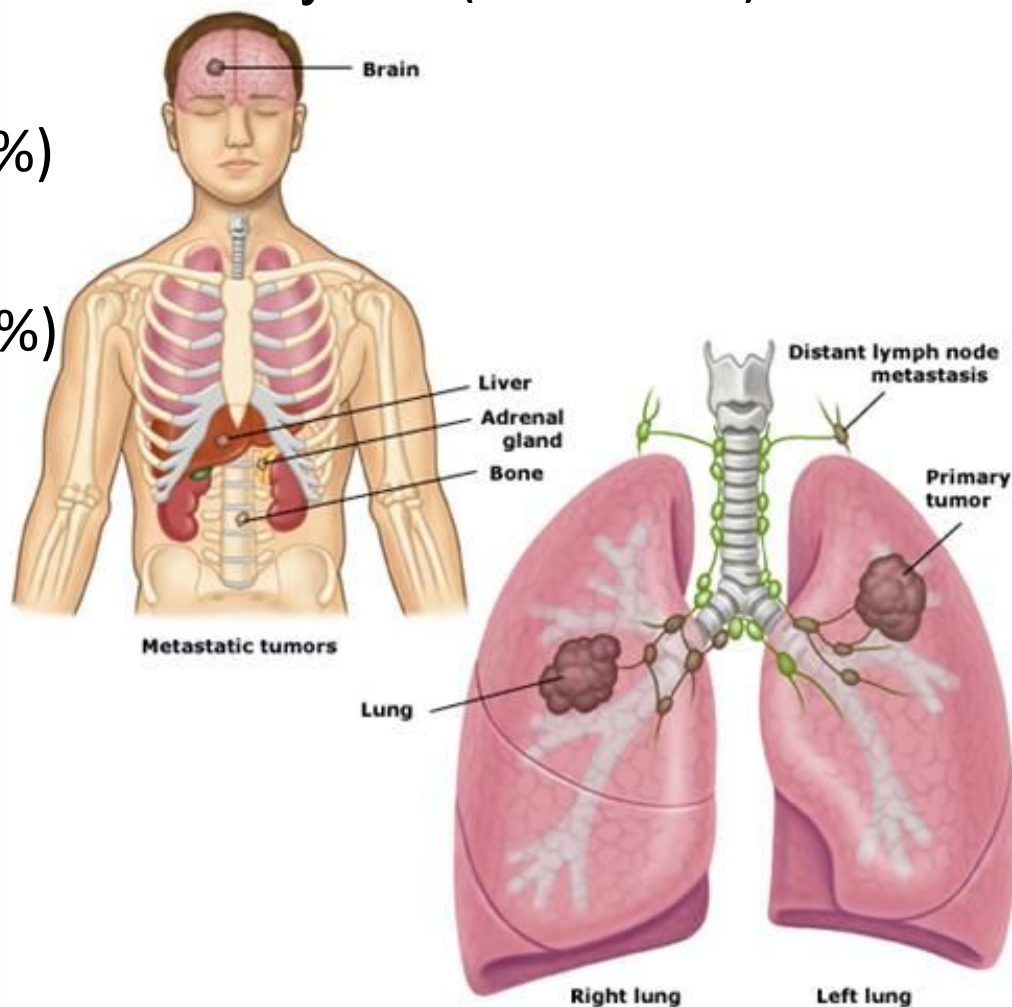
Классификация рака легкого по стадиям [2]

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

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%)



Гистологические варианты

- Овсяноклеточный рак
- Промежуточно-клеточный
- Комбинированный
овсяноклеточный

ВОЗ 2004

- Мелкоклеточный рак
- Комбинированный
мелкоклеточный рак
(МРЛ+НМРЛ)

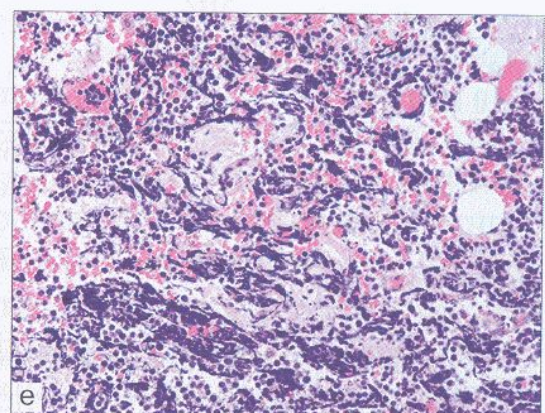
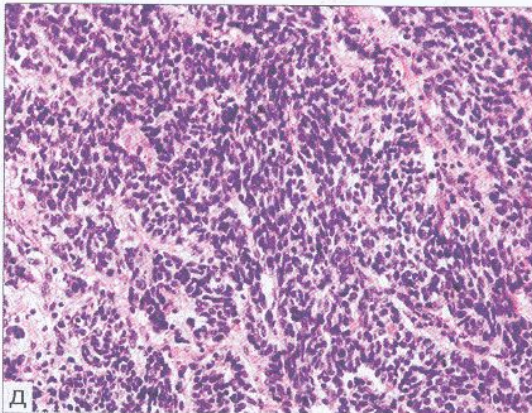
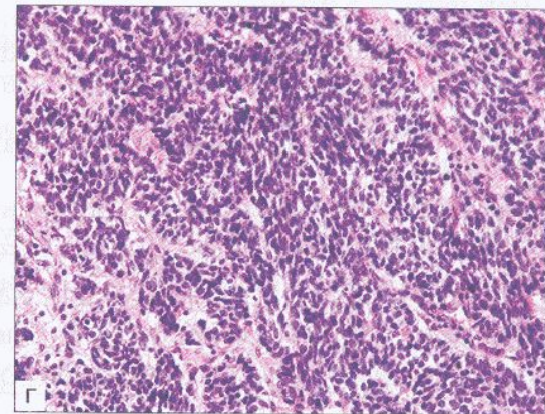
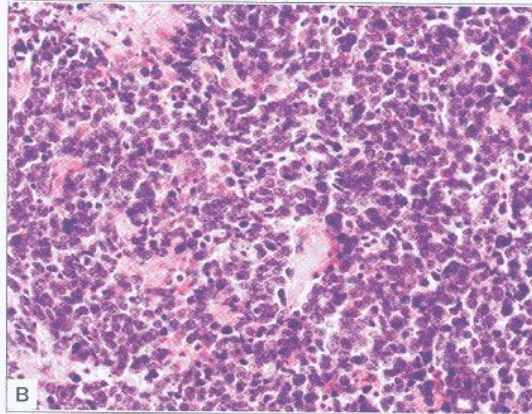
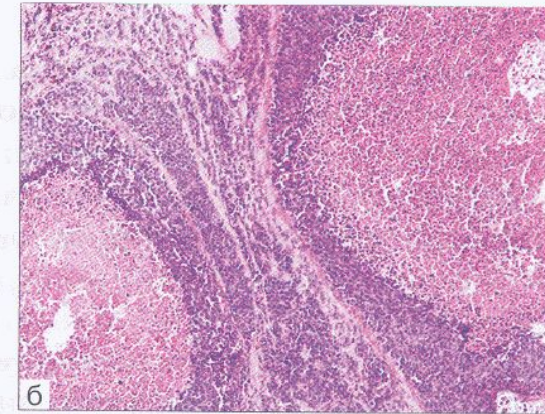
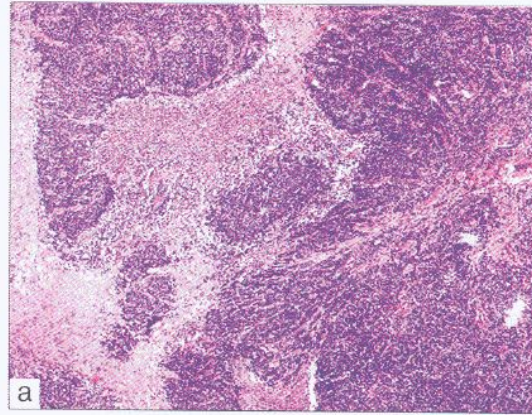
А) Диффузный характер роста – широкие тяжи и пучки клеток с минимальным количеством стромы, ядра гиперхромны

Б) Типичны обширные зоны некроза

В) Высокая митотическая активность

Г) Д) Форма клеток может варьировать от округлой до веретенообразной, скудная цитоплазма, маленькие круглые или вытянутые ядра

Е) Участок опухоли с деформированными клетками (хрупкая структура ядер – частые артефакты «раздавливания», ядерное вещество выходит за пределы клеток)



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

Диагностика

- сбор анамнеза и физикальный осмотр,
- общий и биохимический анализ крови
- КТ или ПЭТ лёгких
- Бронхоскопия с биопсией
- КТ или УЗИ брюшной полости
- МРТ головного мозга с контрастированием
- Сцинтиграфия скелета
- Необходимо очень быстро провести обследование! (1 неделя)

Таблица 2. Алгоритм диагностики и лечения МРЛ

**МОРФО-
ЛОГИЧЕСКИЙ
ДИАГНОЗ
МРЛ**

**ПЕРВИЧНОЕ
ОБСЛЕДОВАНИЕ**

СТАДИЯ

**ПЕРВИЧНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ**

Мелко-
клеточный
рак легкого
(МРЛ)

Анамнез и физикальный осмотр
Клинический и биохимический
анализы крови
Рентгенография органов грудной
полости,
КТ органов грудной и брюшной
полости
КТ/МРТ головного мозга
Бронхоскопия
Сцинтиграфия костей

Факультативно:
Цитологическое исследование
костного мозга
ПЭТ/ПЭТ-КТ

T1-2,N0

Более чем T1-2
N0-2M0
(в пределах
гемиторакса)
(локализованная
стадия)

Диссеминирован-
ная форма МРЛ

Лобэктомия
с медиастиальной
выборочной или
систематической
лимфдиссекцией

Статус ECOG 0-2

Статус ECOG 3-4

МРЛ-2

N0

N+

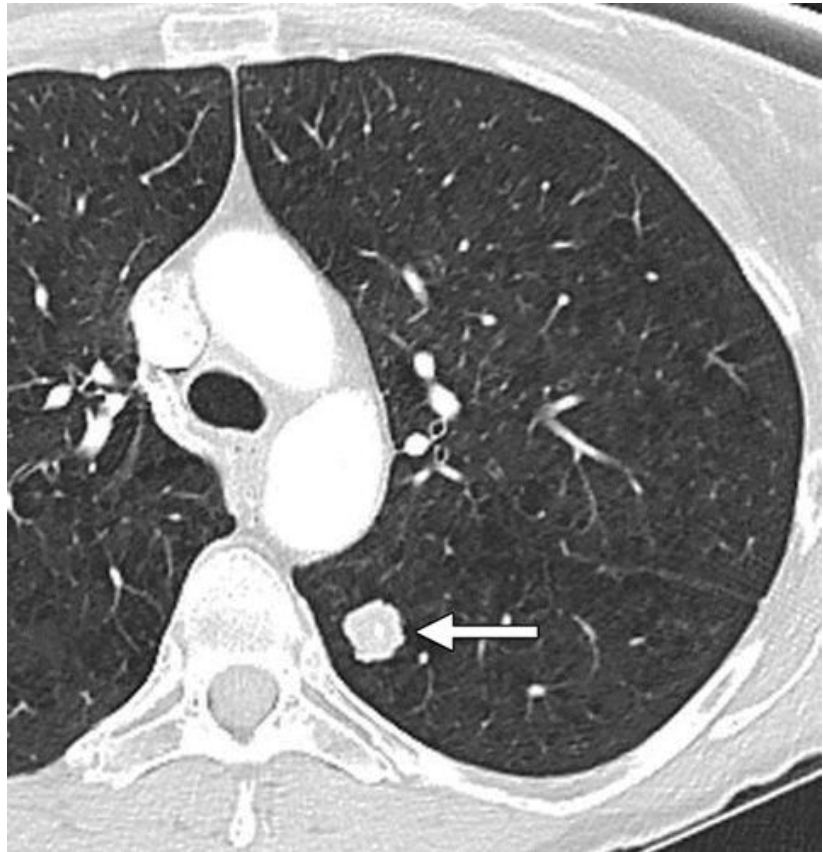
Химиотерапия

Синхронная химиотерапия + лучевая
терапия средостения

Синхронная химиолучевая терапия

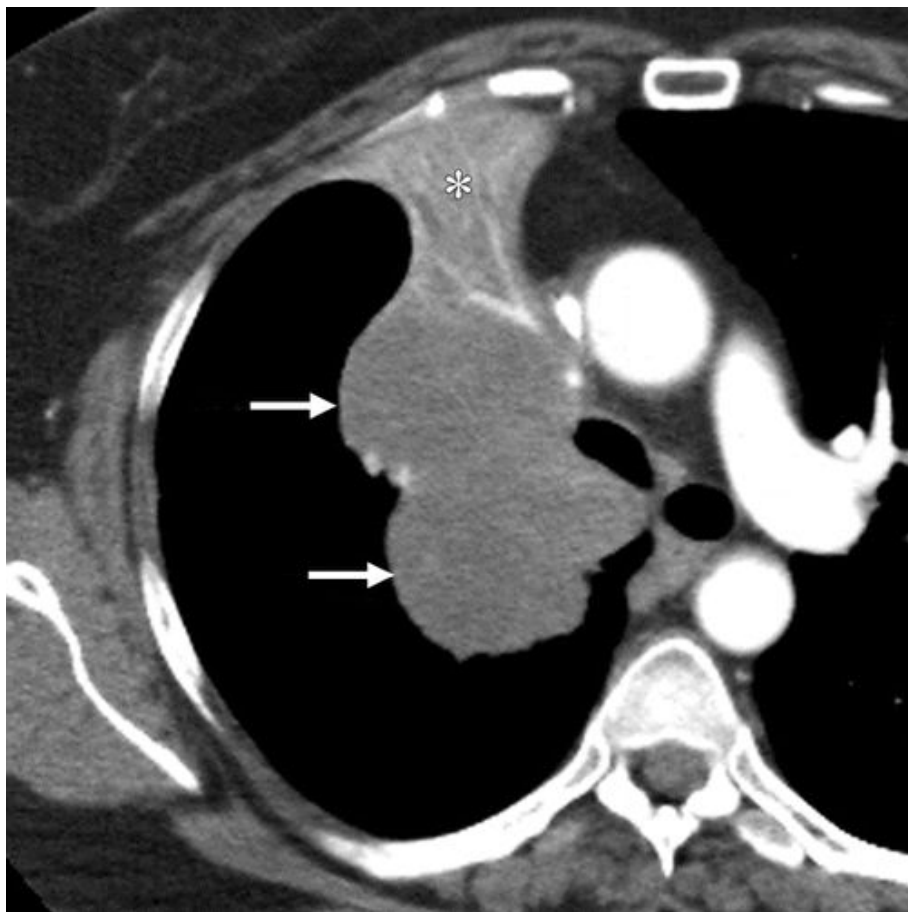
Химиотерапия + лучевая терапия

Индивидуализация лечения (химиотерапия,
симптоматическая терапия)



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)

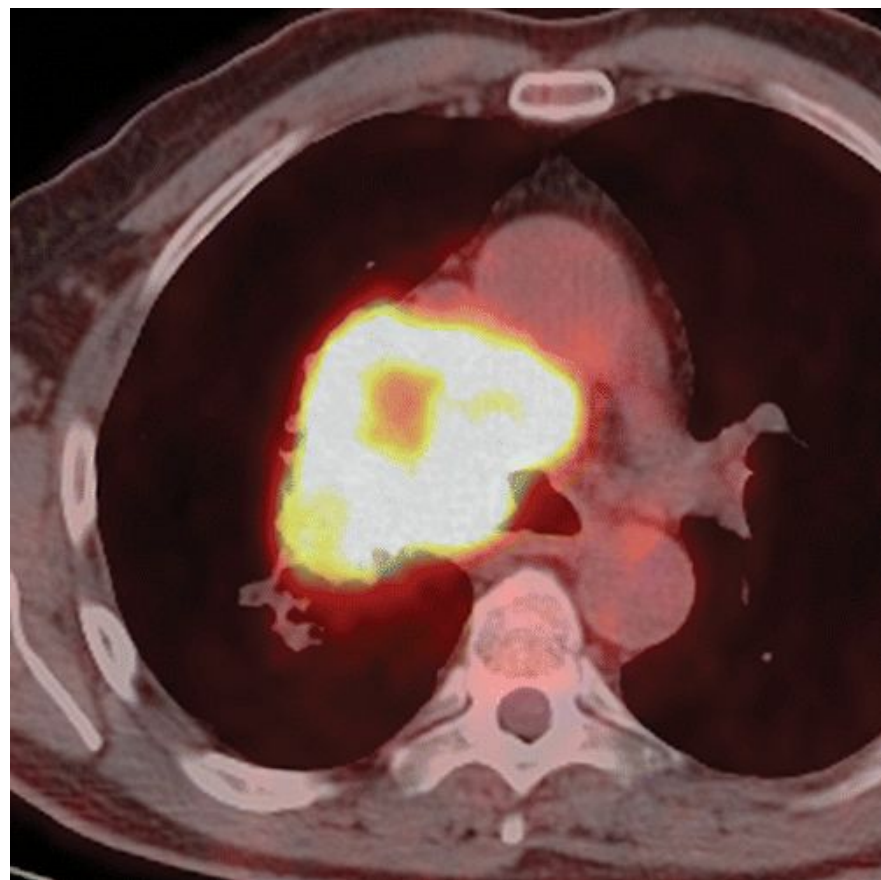
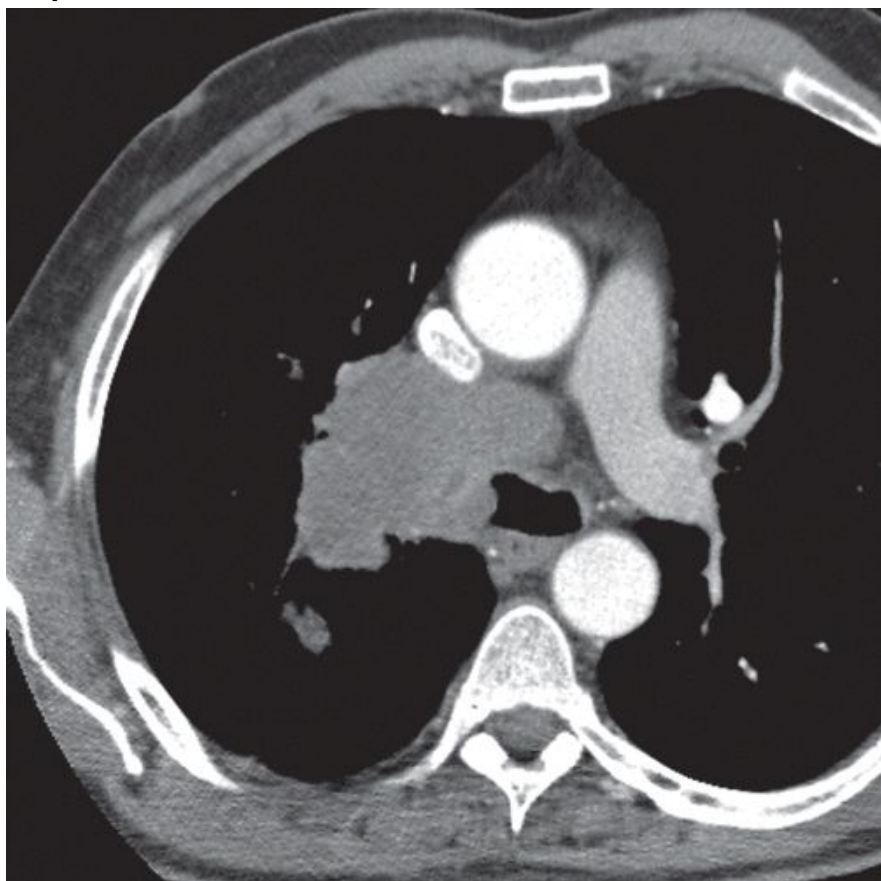


МРЛ у 57-летней женщины.

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 мелкоочеточным 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.

Таблица 7. «Ранняя» и «поздняя» ЛТ
при локализованном МРЛ

Показатель	Лучевая терапия	
Полная ремиссия	«ранняя» с I циклом ХТ	«поздняя» с IV циклом ХТ
Медиана выживаемости, мес.	27	19
5-летняя выживаемость, %	40%	27%
ХТ – схема EP: Этопозид 100 мг/м ² 1-3 дни Цисплатин 80 мг/м ² 1-й день	Лучевая терапия: СД – 45 Гр по 2 фракции в день	

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.
EC	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.

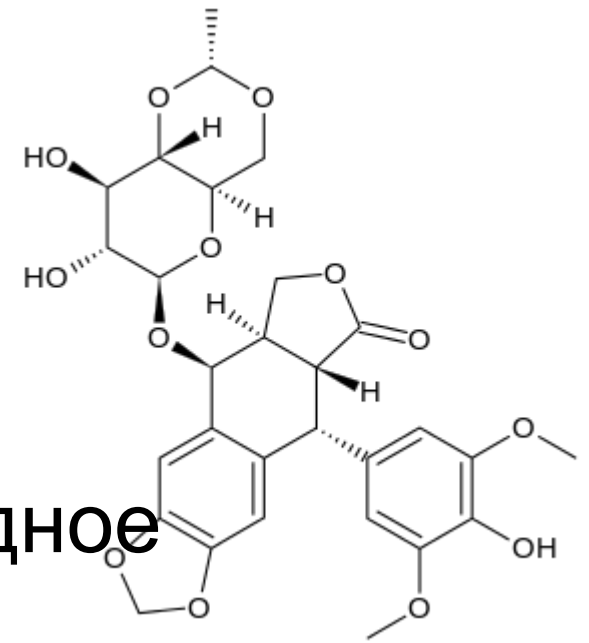
Стандартом ХТ является сочетание этопозида с цисплатином или карбоплатином (схемы EP/EC).

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.



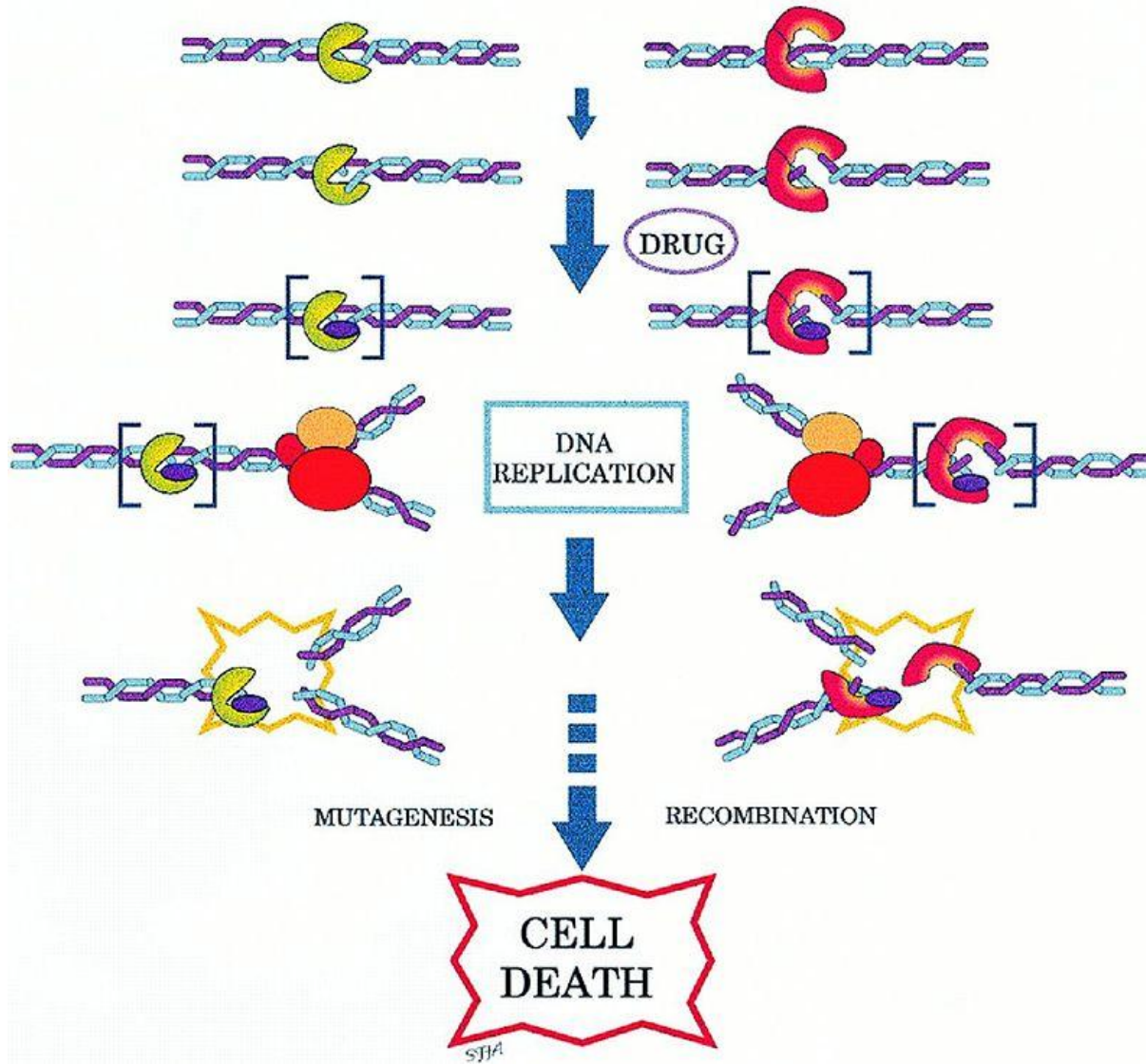
Этопозид



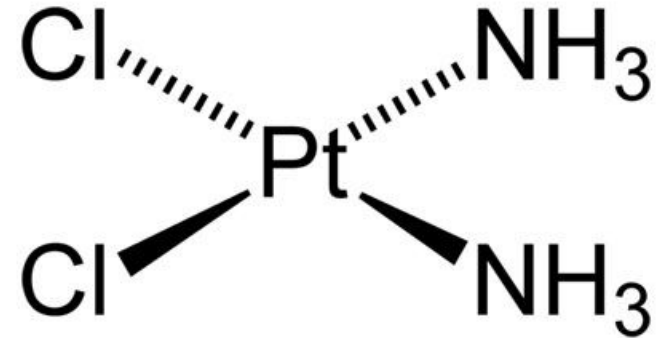
- Полусинтетическое производное подофиллотоксина
- Ингибитор топоизомеразы II
- Оказывает цитотоксическое действие за счет повреждения ДНК. Препарат блокирует митоз, вызывая гибель клеток в G2-фазе и поздней S-фазе митотического цикла.

TOPOISOMERASE I

TOPOISOMERASE II



Цисплатин



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

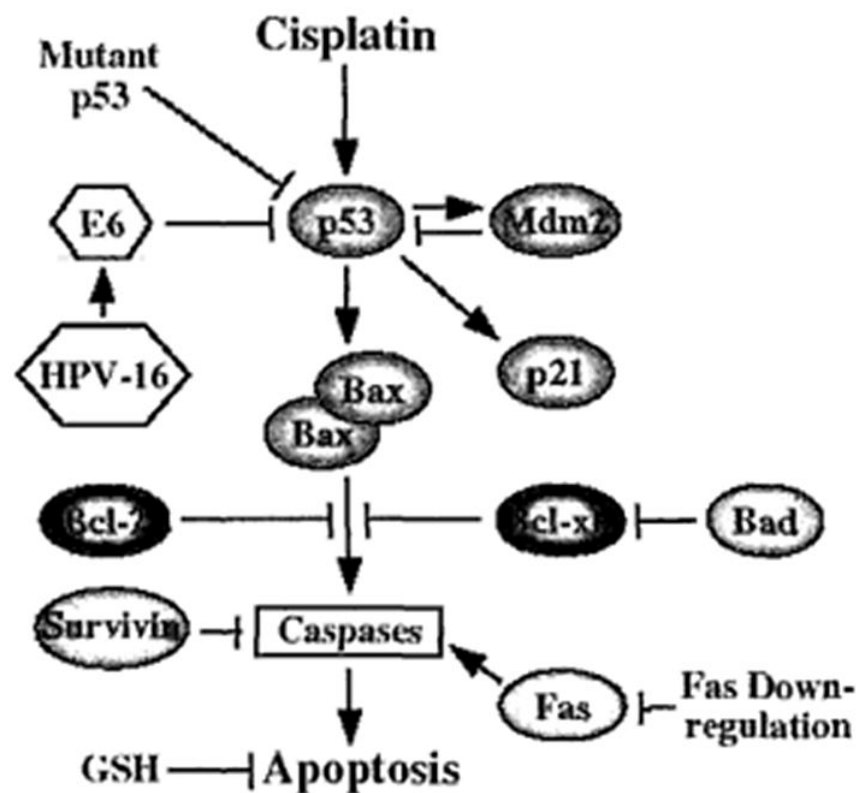
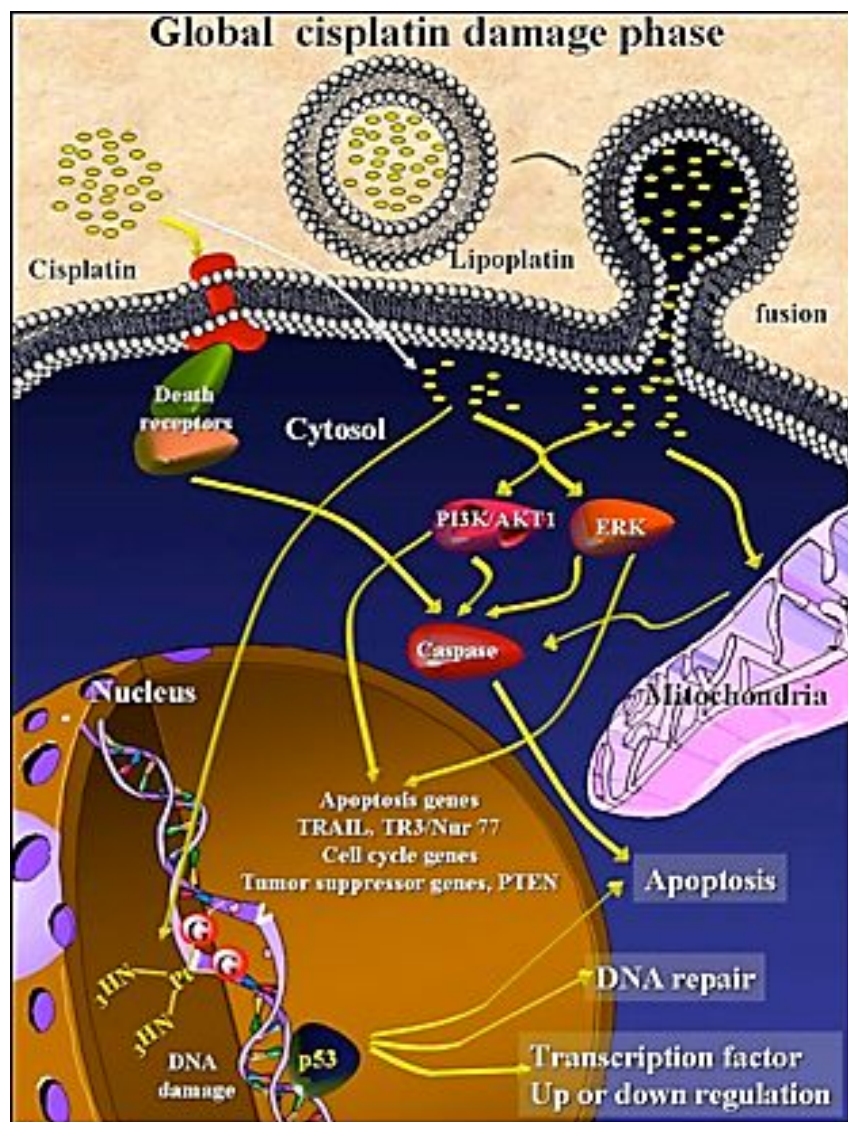
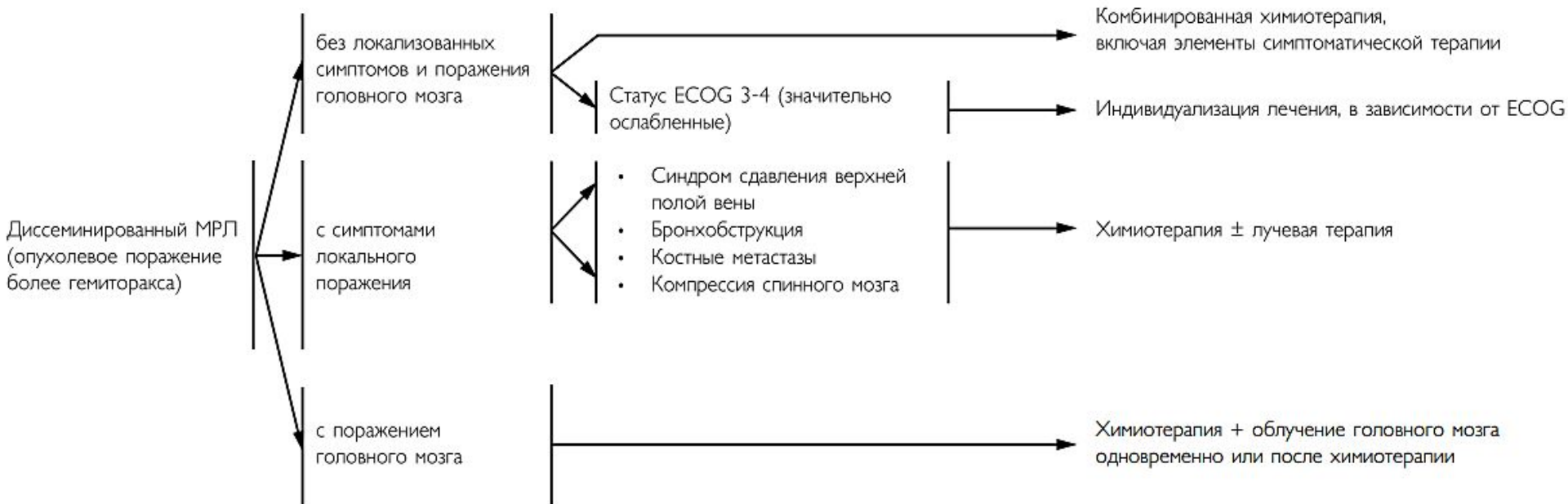


Рис. 2. Схема регуляции апоптоза цисплатином

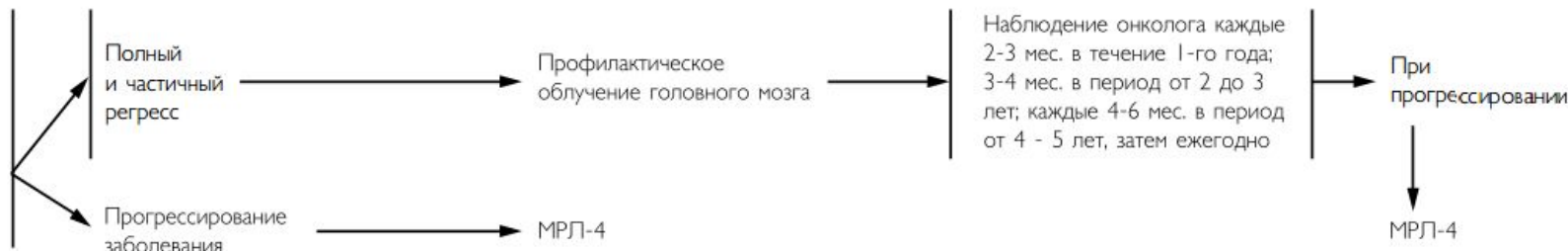
СТАДИЯ IV

ТлюбаяНлюбаяM₁



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



АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

НАБЛЮДЕНИЕ

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

«Чувствительные формы» после 3 мес

«Резистентные формы» до 3 мес.

«Рефрактерная форма» - прогрессирование болезни во время лечения

ПОСЛЕДУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Повторение 2-3 циклов ХТ I линии

II линия ХТ 2-3 цикла

Симптоматическая паллиативная терапия

Продолжение до максимального эффекта или до развития непереносимой токсичности

Перспективные таргетные препараты при МРЛ

- ингибитор протеинкиназы Aurora ализертиб (MLN8237) – эффективен в клетках с мутацией MYC

Table 1.

Common genetic alterations found in SCLC samples

Gene	Mutation frequency (%)		References
	Average	Range	
Mutation			
<i>TP53</i>	84	80-89	(8,10,13)
<i>RB1</i>	52	39-67	(8,10,13)
<i>CREBBP</i>	5	0-15	(8,10,13)
<i>PTEN</i>	4	3-7	(8,10,13)
<i>EP300</i>	4	2-11	(8,10,13)
<i>PIK3CA</i>	4	0-7	(8,10,13)
Amplification			
<i>MYCL1</i>	9	8-11	(8,10,13)
<i>MYC</i>	3	2-4	(8,10,13)
<i>MYCN</i>	1	1-2	(10,13)
<i>SOX2</i>	10	2-27	(9,10,13)
<i>FGFR1</i>	4	0-9	(8,10,13,15,16)
Hotspot mutations in RTK genes			
<i>KRAS</i> ^a	2	0-4	(8,10,13,15,16)
<i>EGFR</i> ^b	2	0-5	(8,10,13,15,16)

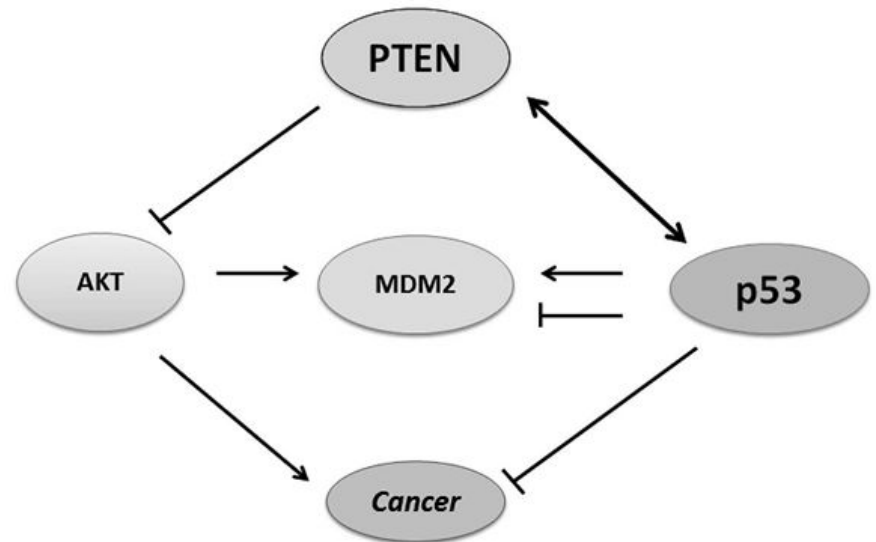
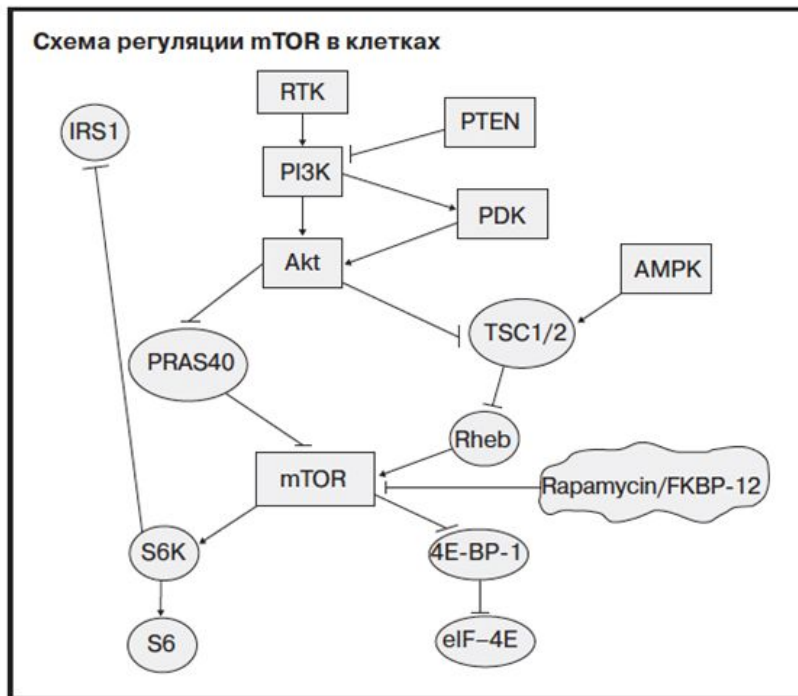
SCLC, small-cell lung cancer; RTK, receptor-tyrosine kinase.

^a *KRAS*: mutations detected in codon 12,13 or 61.

^b *EGFR*: mutations detected in Exon 18-21.

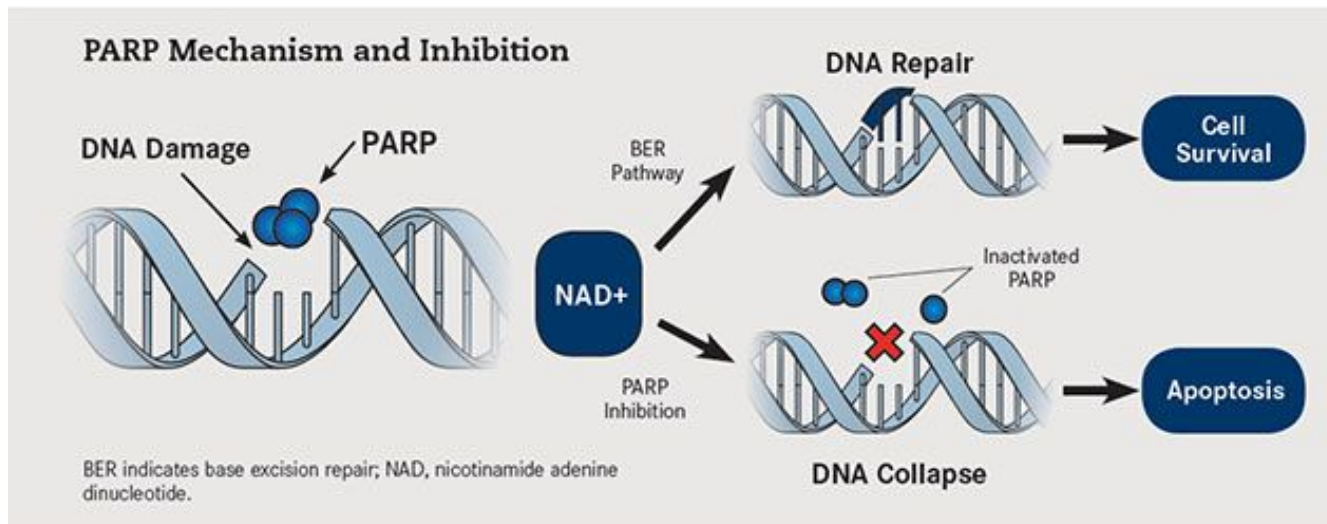
Two-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase 2 study designed to evaluate the efficacy and safety of alisertib, an Aurora A kinase inhibitor, in combination with paclitaxel compared with placebo + paclitaxel in patients with SCLC who have relapsed or did not respond to first line standard therapy.

P53-PTEN-PI3K/AKT/mTOR



PARP-ингибиторы

Byers et al. заметили, что в МРЛ наблюдается гиперэкспрессия белков PARP1 (в сравнении с НМРЛ) – и блок PARP1 подавляет рост мелкоклеточного рака лёгких.



A Multi-center, Randomized, Double-Blind Phase II Study Comparing ABT-888, a PARP Inhibitor, Versus Placebo With Temozolomide in Patients With Relapsed Sensitive or Refractory Small Cell Lung Cancer (NCI)

Иммунотерапия

- Ипилимумаб-антагонист CTLA-4

карбоплатин +
паклитаксел +
ипилимумаб vs.
карбоплатин +
паклитаксел + плацебо ->
12.9 vs 9.9 месяцев



Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multi-center phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013;24:75–83.

Спасибо за внимание!