

Е.Г. Соколович

РАК ЛЕГКОГО



— У ВАС НЕ БУДЕТ СИГАРЕТКИ?

— У МЕНЯ НЕ БУДЕТ НИ СИГАРЕТКИ, НИ РАКА ЛЁГКИХ!

Эпидемиология

- Ежегодно в России заболевают раком легкого 63 000 человек (из них 53 000 – мужчины)
- 34,2% выявляются в IV стадии заболевания
- Ежегодно погибает 60 000 человек
- Первое место в структуре онкологической заболеваемости мужчин
- В Санкт-Петербурге занимает первое место в структуре смертности с 2013 г (13,8%)
- В Санкт-Петербурге ежегодно диагностируется 1,5 тысячи новых пациентов

Определение понятия

- Рак легкого (бронхогенная карцинома) - злокачественная эпителиальная опухоль легкого, возникающая из эпителия слизистой бронхов, бронхиальных желез, альвеолярного эпителия.

Табакокурение как фактор риска рака легкого

- Летучие вещества
(диметилнитрозамин,
диэтилнитрозамин,
метилэтаноламин,
N-нитрозопирролидин,
нитрозопиперидин).
- Взвешенные частицы
(бензпирен,
метилбензпирен,
дибензакридин,
дибензкарбазол,
бензоантрацен, хризен,
метхризены, бензофенантрены)

Производственные факторы риска

- Производство асбеста
- Металлы (свинец, хром, никель)
- Углеводороды (полициклические ароматические углеводороды)
- Радиация (радон, полоний)
- Химические соединения (поливинилхлорид)

Клинико-анатомическая классификация рака легкого (Савицкий А.И., 1957)

- 1. Центральный рак** (полиповидный, эндобронхиальный, перибронхиальный, разветвленный)
- 2. Периферический рак** (узловой, полостной, пневмоцистоподобный)
- 3. Атипичные формы:** рак Пэнкоста, апикальный рак, опухоль верхней борозды, медиастинальная форма рака легкого, первичный канцероматоз легких

Международная гистологическая классификация опухолей легких

■ Эпителиальные опухоли

– А. Доброкачественные

- 1. Папиллома
- 2. Аденома

– Б. Дисплазия Рак *in situ*

– В. Злокачественные

- 1. Плоскоклеточный рак (эпидермоидный рак)
- 2. Мелкоклеточный рак
- 3. Аденокарцинома
- 4. Крупноклеточный рак
- 5. Железисто-плоскоклеточный рак
- 6. Карциноидная опухоль
- 7. Рак бронхиальных желез
 - а) Аденокистозный рак
 - б) Мукоэпидермоидный рак
- 8. Другие

(ВОЗ, Женева, 1981)

■ Опухоли мягких тканей

■ Мезотелиальные опухоли

Различные типы мезотелиом

■ Другие типы различных опухолей

Карцинома, меланома, лимфома и др.

Классификация рака легкого по TNM

Первичная опухоль (T)

- ❖ **T_X** – Первичная опухоль не может быть оценена, или опухоль доказывается наличием злокачественных клеток в мокроте или бронхиальном смыве, но не визуализируется рентгенологически или при бронхоскопии.
- ❖ **T₀** – нет доказательств первичной опухоли.
- ❖ **T_is** – Карцинома *in situ*.
- ❖ **T₁** – Опухоль до 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без поражения последней и бронхоскопических признаков инвазии проксимальнее долевого бронха

Классификация рака легкого по TNM

❖ Т2

- ❖ Опухоль более 3 см в наибольшем измерении,
- ❖ Распространяющаяся на главный бронх не менее чем на 2 см от киля бифуркации трахеи,
- ❖ Прорастающая в висцеральную плевру, или сопровождающаяся ателектазом, но не всего легкого.
- ❖ Если при Т1 в одной доле имеется второй узел.

Классификация рака легкого по TNM

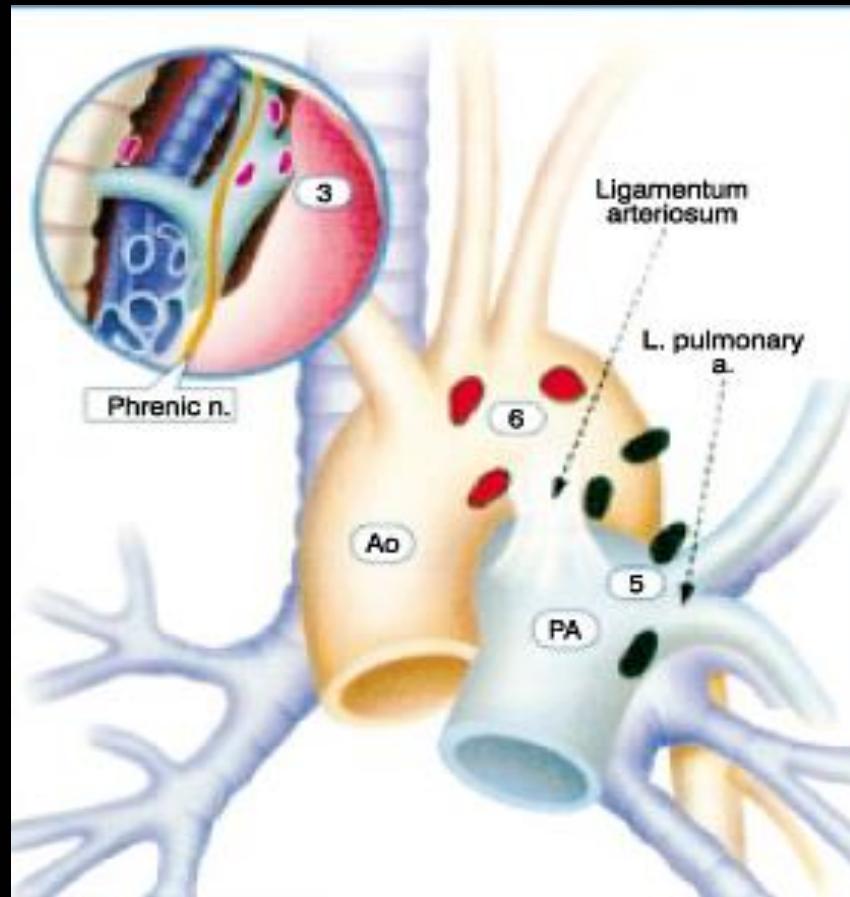
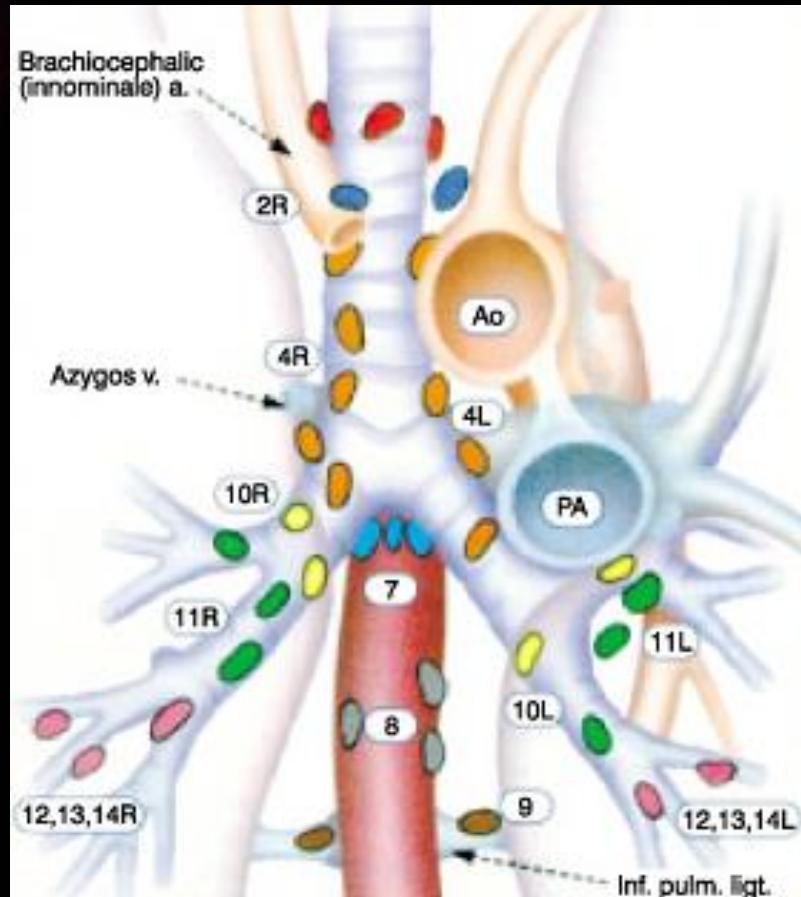
❖ Т3

- ❖ Опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку (включая опухоль верхушки легкого), диафрагму, медиастинальную плевру, перикард,
- ❖ Опухоль, распространяющаяся на главный бронх менее чем на 2 см от киля трахеи, но без вовлечения последнего, или опухоль с ателектазом либо пневмонией всего легкого.
- ❖ Если в одной доле при Т2 имеется второй узел.
- ❖ Поражение легочных артерий и вен внеперикардиально,
- ❖ Прорастание первичной опухоли или метастазов в диафрагмальный нерв

❖ T4

- ❖ Опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на средостение, сердце (миокард) магистральные сосуды (аорта, общий ствол легочной артерии, верхняя полая вена), трахею, пищевод, тело позвонков, киль трахеи,
- ❖ или опухоль со злокачественным цитологически подтвержденным плевральным выпотом.
- ❖ Множественные (более 2) узлы в одной доле; если при Т3 имеется узел в той же доле.
- ❖ Поражение аорты, основной ветви легочной артерии, внутриперикардиальных отрезков легочных артерий и вен, верхней полой вены с синдромом компрессии пищевода, трахеи.
- ❖ Прорастание опухоли или метастазов в возвратный нерв.
- ❖ Цитологически подтвержденные опухолевые клетки в перикардиальной жидкости.
- ❖ Опухолевые узелки на париетальной плевре.

Пути лимфогенного метастазирования рака легких



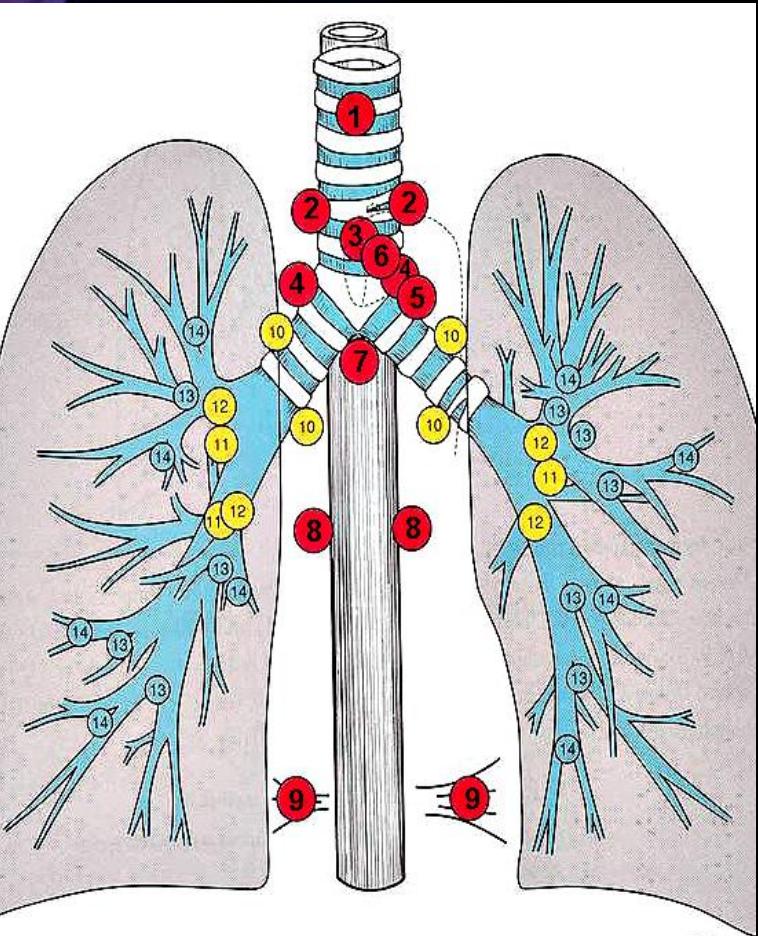
Регионарные лимфатические узлы (N)

- ❖ N_X – Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- ❖ N₀ – Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.
- ❖ N₁ – Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и /или ипсилатеральных корневых лимфатических узлах, а интрапульмональные узлы вовлечены прямым прорастанием первичной опухоли.

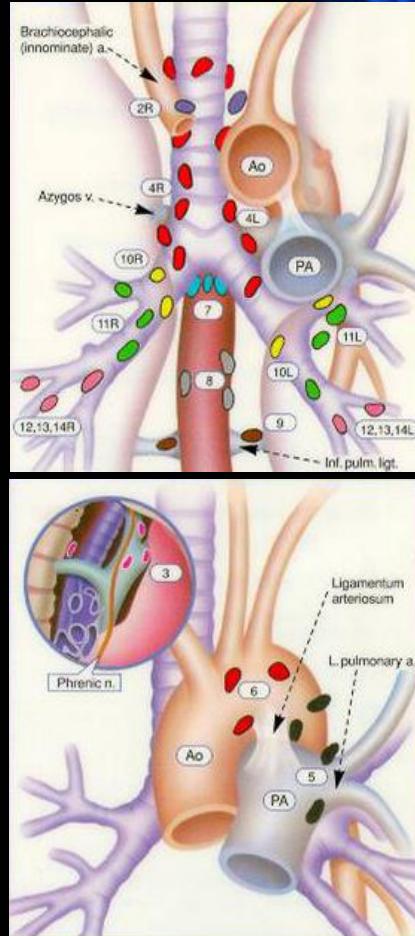
Регионарные лимфатические узлы (N)

- ❖ N2 – Метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/ или подбиfurкационных лимфатических узлах.
- ❖ N3 – Метастазы в контрлатеральных медиастинальных, контрлатеральных корневых, ипсилатеральных или контрлатеральных скаленных, или надключичных лимфатических узлах.

Номенклатура лимфатических узлов



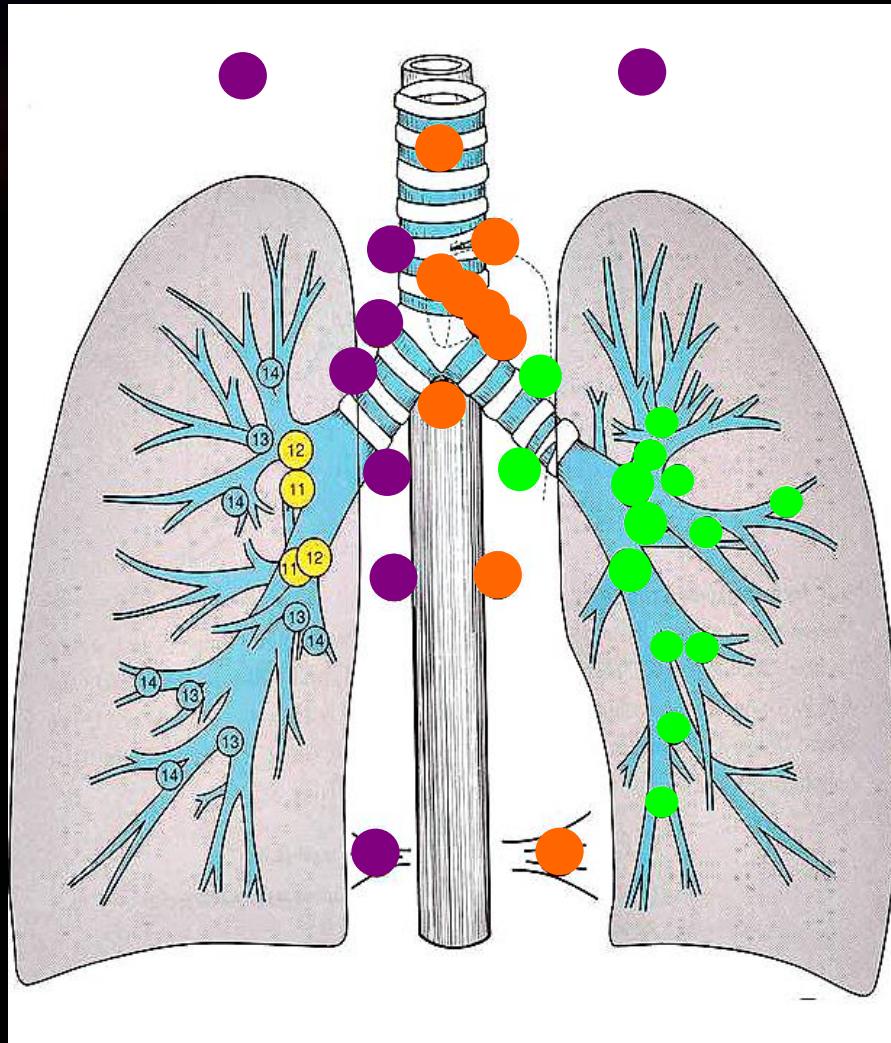
- 1 – верхние медиастинальные
- 2 – паратрахеальные (верхние паратрахеальные)
- 3 – претрахеальные
- 4 – трахеобронхиальные (нижние паратрахеальные)
- 5 – субаортальные
- 6 – парааортальные
- 7 – бифуркационные
- 8 – параэзофагеальные
- 9 – ЛУ легочной связки
- 10 – ЛУ корня легкого
- 11 – междолевые
- 12 – ЛУ вдоль стенок долевых бронхов
- 13 – ЛУ вдоль сегментарных бронхов
- 14 – ЛУ вдоль субсегментарных и более мелких бронхов.



Naruke T. et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:832-9

Mountain CF. et al. CHEST 1997;111:1718-23

Номенклатура лимфатических узлов



N1 - метастазы во внутрилегочных и корневых ЛУ на стороне поражения (№№ 10-14)

N2 - метастазы в ипсилатеральных ЛУ средостения (№№1-9)

N3 - метастазы в контралатеральных ЛУ средостения (№№1-9) и корня легкого (№10), и/или в лестничных и надключичных ЛУ

Отдаленные метастазы (M)

- ❖ M_X – Наличие отдаленных метастазов не может быть оценено.
- ❖ M₀ – Нет отдаленных метастазов.
- ❖ M₁ – Есть отдаленные метастазы, наличие узла в другой доле, опухолевые узелки вне париетальной плевры

Классификация TNM

«T» - первичная опухоль (0-4)

«M» - отдаленные метастазы (1-2)

«N» - метастазы в
регионарные ЛУ (0-3)

Стадия	T N M	5-ти летняя выживаемость
Стадия 0	T _{is} N ₀ M ₀	67%
Стадия IA	T ₁ N ₀ M ₀	61%
Стадия IB	T ₂ N ₀ M ₀	38%
Стадия IIA	T ₁ N ₁ M ₀	34%
Стадия IIB	T ₂ N ₁ M ₀ ; T ₃ N ₀ M ₀	24%
Стадия IIIA	T ₃ N ₁₋₂ M ₀ ; T ₁₋₂ N ₂ M ₀	13%
Стадия IIIB	T ₄ N ₀₋₂ M ₀ ; T ₁₋₄ N ₃ M ₀	5%
Стадия IV	T ₀₋₄ N ₀₋₄ M ₁	1%

Клиническая характеристика рака легкого

Наличие симптомов



Отсутствие
симптомов

Первичные симптомы центрального рака легкого

- & **Кашель** – 80-90% - рефлекторно возникает на ранних этапах развития опухоли.
- & **Кровохарканье** – 50 % - проявляется в виде прожилок алой крови, реже диффузное окрашивание, в поздних стадиях – «малиновое желе»
- & **Одышка** – 30-40% - как правило проявляется на поздних стадиях заболевания. Вследствие:
 - ателектаза
 - выключения альвеол при БАРе
 - нарушением диффузионной способности легких
 - скопления жидкости в плевре
 - сопутствующих заболеваний

Периферический рак легкого

- Характерно **длительное бессимптомное течение заболевания** (симптомы появляются обычно при достижении опухолью размеров до 5-6 см в диаметре).
- Характерно **постепенное и неуклонное развитие симптомов** (нарастание болей в груди, связанных с прорастанием опухоли в грудную стенку, кровохарканье встречается редко, кашель нехарактерен, в то же время плеврит чаще осложняет течение периферического рака, что объясняет одышку).

Периферический рак легкого

Самым информативным методом выявления периферических новообразований является

флюорография

Паранеопластические синдромы

1. Кожные синдромы: дерматомиозит, черный акантоз, мультиформная эритема, гиперпигментация, псориатический акрокератоз, уртикарная сыпь.

2. Нейромышечные синдромы: полимиозит, миастенический синдром, периферическая нейропатия, миелопатия.

3. Скелетно-мышечные синдромы: гипертрофическая остеоартропатия, симптом барабанных палочек, ревматоидная артропатия, артрапатия.

Специфическая легочная остеоартропатия (Синдром Мари-Бамбергера)



Парапарапластические синдромы

4. Эндокринные синдромы: псевдосиндром Кушинга, гинекомастия, галакторея, нарушение секреции антидиуретического гормона, карциноидный синдром, гипер-, или гипогликемия, гиперкальциемия, продукция ТТГ.

5. Сердечно-сосудистые синдромы: поверхностные и глубокие тромбофлебиты, артериальный тромбоз, марантический эндокардит, ортостатическая гипотензия, ДВС-синдром.

Парапарапластические синдромы

6. Неврологические синдромы: подострая мозжечковая дегенерация, сенсорно-моторная нейропатия, энцефалопатия, поперечный миелит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, деменция, психозы.

7. Гематологические синдромы: анемия, аплазия эритроцитов, диспротеинемия, лейкемоидные реакции, гранулоцитоз, эозинофилия, плазмоцитоз, лейкоэритробластоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Парапарапластические синдромы

8. Иммунологические состояния:

автоиммунные реакции, иммунодефицитные состояния.

9. Прочие синдромы: нефротический

синдром, амилоидоз, секреция вазоактивного полипептида (синдром водянистой диареи), анорексия-кахексия.

Диагностическая тактика при раке легкого

- Первая диагностика опухоли легкого с установлением локализации и клинико-анатомической формы
- Уточняющая диагностика, направленная на определение при злокачественных опухолях точных границ распространения опухолевого процесса, т.е. стадирование по классификации TNM
- Морфологическая верификация опухоли с уточнением ее гистологической структуры и степени дифференцировки
- Определение функционального статуса больного

Методы диагностики рака легкого

1. Клинические (анамнез, жалобы, характерные объективные признаки).
2. Рентгеновское исследование (флюорография, рентгенография в двух проекциях, томография, компьютерная томография, МРТ, ПЭТ).
3. Лабораторные (анализ мокроты, анализ крови).
4. Бронхоскопия

- ⌚ Цитологическое исследование смыва из бронхиального дерева.
- ⌚ Brush –биопсия.
- ⌚ Щипцевая биопсия центральной опухоли.
- ⌚ Чрезбронхиальная биопсия периферического новообразования.

Лабораторные методы диагностики

- 1) мелкоклеточного рака легкого
 - а) нейроспецифическая энолаза (NSE),
 - б) раково-эмбриональный антиген (РЭА);
- 2) плоскоклеточного рака легкого
 - а) цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1),
 - б) маркер плоскоклеточного рака - гликопротеин (SCC),
 - в) раково-эмбриональный антиген (РЭА);
- 3) аденокарциномы легкого
 - а) раково-эмбриональный антиген (РЭА),
 - б) цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1),
 - в) полипептидный антиген (CA 125);
- 4) крупноклеточного рака легкого
 - а) цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1),
 - б) маркер плоскоклеточного рака (SCC),
 - в) раково-эмбриональный антиген (РЭА).

Задачи лучевого исследования

- Скрининг
- Синдромная и нозологическая диагностика
- Стадирование
- Оценка результатов и выявление осложнений лечения (хирургического, лучевого, химиотерапии)
- Выявление продолженного роста и рецидивов

Лучевые методы нозологической диагностики

Основные:

- Рентгенография
- Линейная рентгеновская томография
- МСКТ, ангиоКТ

Дополнительные:

- МРТ
- Ангиография
- Радионуклидная диагностика

Лучевые признаки

- Патология корня легкого
- Признаки нарушения бронхиальной проходимости
 - Частичный или полный ателектаз
 - Обтурационное (клапанное) вздутие
- Локальные инфильтративные изменения
- Редко:
 - Расширение тени средостения
 - Жидкость в плевральной полости

Диагностические возможности рентгено-логического исследования при раке легкого

1. Наличие характерного затенения в легком.

**2. Взаимоотношение опухоли с диафрагмой,
средостением, плеврой.**

3. Специфические симптомы:

Периферического рака: округлая бугристая
опухоль, неоднородная, лучистая, иногда с
распадом, дорожка к корню, втяжение междолевой
плевры.

Центрального рака: культи, ампутация, сужение,
либо утолщение стенок бронхов.

**4. Характеристика внутрирудных лимфатических
узлов.**

Периферический рак с синдромом Пэнкоста (1924 год, Н.К. Pancoast)

- Рентгенологически определяемая тень в области верхушки легкого
- Боли в плечевом поясе
- Нарушение чувствительности кожи
- Атрофия мышц верхней конечности
- Синдром Горнера
- Уплотнение в надключичной зоне
- Разрушение верхних ребер
- Разрушение поперечных отростков и тел позвонков

Ателектаз

Рентгенография

- Уплотнение (затенение) анатомической части легкого
- Четкий контур затенения
- Уменьшение объема пораженной части легкого
- Нет просветов бронхов в зоне уплотнения
- Обрыв (культия) бронха при томографии

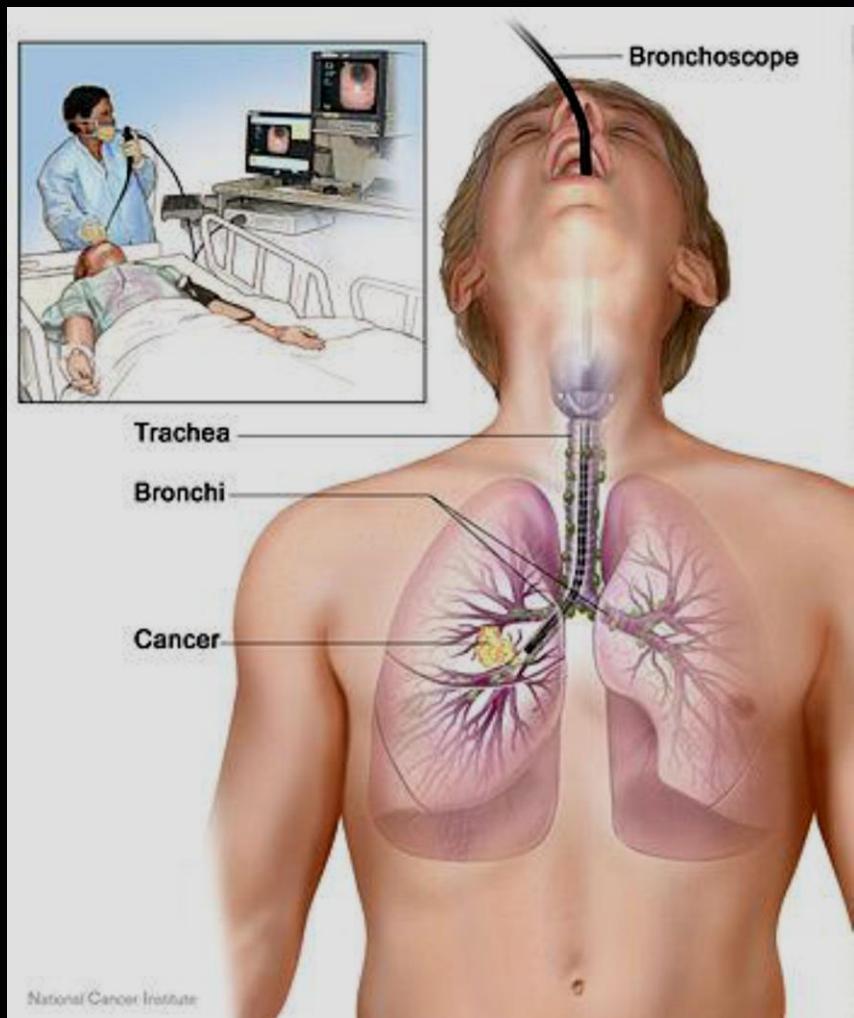
Ателектаз

КТ

- Признаки, аналогичные рентгенографическим
- Выявление опухоли в ателектазе:
 - Выпуклые контуры опухоли
 - Пониженная плотность при КТ- ангиографии

Бронхоскопические методы диагностики

- Визуальная биопсия центральных образований
- Смыв на цитологическое исследование
- Brush- биопсия
- Чрезбронхиальная биопсия периферического образования
- Чрезбронхиальная биопсия лимфоузлов средостения



Методы инвазивной диагностики рака легкого

1. Трансторакальная пункция новообразования.
2. Биопсия периферических лимфатических узлов.
Биопсия медиастинальных лимфатических узлов.
⌚ Биопсия или удаление периферического новообразования.
3. Видеоторако-, медиастиноскопия
4. Диагностическая торакотомия.

■ Показания для ТТП :

- 1) округлые образования в любой зоне легкого, особенно в плаще;
- 2) подозрение на метастаз в легком;
- 3) множественные внутрилегочные шаровидные тени.

■ Противопоказания:

- 1) единственное легкое;
- 2) нарушения в системе гемостаза;
- 3) подозрение на эхинококкоз;
- 4) выраженная сердечно-легочная недостаточность;
- 5) легочная гипертензия

N – СТАДИРОВАНИЕ РАКА ЛЕГКОГО: МЕТОДЫ

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

- Рентгенография
- Компьютерная томография (КТ)
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)
- Магнитно-резонансная томография (МРТ)

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

- ➔ Медиастиноскопия
- ➔ Трансторакальная тонкоигольная биопсия
- ➔ Чрезбронхиальная биопсия (ЧББ)
- ➔ Передняя медиастинотомия
- ➔ Эндоскопическое УЗИ с биопсией (эУЗИ)

Дифференциальная диагностика рака легкого

1. Пневмонии (затяжное течение), инфаркт-пневмонии.
2. Аспирация инородных тел.
3. Доброкачественные новообразования
4. Идеопатический фиброзирующий альвеолит
5. Туберкулез (бронхолиты, рубцовые деформации крупных бронхов, туберкуломы)
6. Абсцессы легких
7. Грибковое поражение легких
8. Метастатическое поражение легких при раке иной локализации
9. Мезотелиома плевры
10. Лимфоаденопатии средостения.

Общие принципы лечения немелкоклеточного рака легкого

- Существующие хирургический, лучевой и химиотерапевтический методы лечения рака легкого не являются равноценными и не могут конкурировать друг с другом.
- Радикальная операция по праву считается наиболее полным лечением.
- Только у 10-20% больных опухоль диагностируют в операбельной стадии.
- Эти цифры остаются практически неизменными последние 10-15 лет.

Лечение рака легких

- ❖ Хирургическое лечение
- ❖ Лучевая терапия
- ❖ Химиотерапия
- ❖ Комбинированное лечение

Характер оперативного вмешательства

- Радикальная операция
- Паллиативная операция
- Пробная торакотомия

Отдаленные результаты хирургического лечения рака легких в зависимости от стадии

Стадия	Число больных, проживших более (в %%)				
	1 года	2 лет	3 лет	4 лет	5 лет
1	95,8	81,5	69,2	65,6	63,4
2	87,1	71,8	57,9	49,4	43,5
3 А	71,2	45,4	31,1	23,1	22,1

Лучевая терапия НМКРЛ

Показания

- Местно распространенный нерезектабельный рак
- Функционально неоперабельные больные
- Отказ больного от операции
- Симптоматическая терапия (кашель, боль, восстановление бронхиальной проходимости)

Программы лучевого лечения

- Радикальная программа: Суммарная очаговая доза (СОД) не менее 60-70 гр
- Паллиативная программа: СОД не выше 45-50 гр

Показания к лучевой терапии по паллиативной программе

- Центральный или периферический рак легкого с метастазами во всех группах лимфатических узлов средостения
- Значительное распространение опухоли на грудную стенку, сдавление магистральных сосудов средостения, прорастание в перикард, диафрагму
- Метастазы в надключичные л/у
- Рецидив или солитарные метастазы в легком
- Состояние после пробной торакотомии

Цель

- Использование внешнего источника ионизирующей радиации (линейные ускорители)
- Задача: воздействовать на максимальное количество опухолевых клеток, не затрагивая расположенные рядом здоровые ткани (пищевод, позвоночник, сердце)
- Требуется пространственное планирование (КТ, ПЭТ) и несколько источников излучения

Осложнения

- Лучевой дерматит (покраснение, шелушение)
- Аlopеция
- Эзофагит (проявляется на 3-4 нед после начала терапии, в течение нескольких недель после прекращения лечения симптомы часто купируются, если нет – бужирование)
- Лучевой пневмонит (частота – до 30%, развивается через 1-3 месяца после облучения – кашель, субфебрилитет, одышка, боль в груди)
- Пневмофиброз – результат перенесенного пневмонита (хроническая стадия) - снижение респираторного резерва

Противопоказания к лучевому лечению

- Истощение больного
- Распад первичной опухоли с обильным кровохарканьем или кровотечением
- Канцероматозный плеврит
- Множественные отдаленные метастазы
- Обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в магистральные сосуды средостения, пищевод, трахею

Противопоказания к лучевому лечению

- Активный туберкулез легких
- Лейкопения ($L < 3 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($Tr < 10 \cdot 10^9/\text{л}$), анемия
- Сердечно-легочная недостаточность 3 степени
- Хроническая коронарная недостаточность с частыми приступами стенокардии
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда
- Декомпенсированный сахарный диабет, тяжелые формы патологии печени и почек (печеночная, почечная недостаточность)

Химиотерапия НМКРЛ

Варианты ХТ при НМКРЛ

- Неоадъювантная (предоперационная)
- Адъювантная (в составе комбинированного лечения)
- Первичная (распространенный РЛ)
- Радиосенсибилизирующая (лучевая терапия)

Препараты первого поколения

- цисплатин
- ифосфамид
- митомицин
- винdezин
- винбластин

Рекомендации к проведению химиотерапии распространенного НМКРЛ

- использование платино-содержащих препаратов (цисплатин, карбоплатин) - до недавнего времени
- комбинация 2 препаратов эффективней монотерапии
- комбинация 3 препаратов не эффективнее комбинации из 2-х препаратов
- препараты последнего поколения эффективней более ранних схем лечения

Показания к химиотерапии НМКРЛ

- Неудалимые хирургическим путем первичные опухоли и внутригрудные метастазы вследствие массивного прорастания в соседние органы (стадия 3А и 3В)
- Невозможность проведения лучевого лечения
- Множественные отдаленные метастазы
- Специфический плеврит, подтвержденный результатами цитологического исследования жидкости
- Прогрессирование заболевания в различные сроки после радикального лечения
- Отсутствие эффекта после лучевой терапии

Противопоказания к химиотерапии

НМКРЛ

- Отсутствие морфологического подтверждения
- Выраженное истощение больного
- Легочная диссеминация опухоли с выраженной дыхательной недостаточностью
- Распад опухоли с кровохарканьем или кровотечением
- Массивное метастазирование в отдаленные органы

Критерии эффективности

■ Объективный клинический ответ (КТ)

- Полный ответ (полное исчезновение всех измеряемых и оцениваемых очагов)
- Частичный ответ (по меньшей мере 50% уменьшение очага)
- Стабилизация заболевания
- Прогрессирование заболевания (по меньшей мере 25% увеличение очага и/или появление новых)

■ Полная патологическая ремиссия

■ Отдаленные результаты

- Продолжительность жизни
- Медиана выживаемости

Комбинированное лечение рака легкого

Комбинированное лечение снижает риск возникновения **локальных рецидивов** у больных раком легкого **в 2,5 раза** по сравнению с только хирургическим вмешательством.

Показания к комбинированному лечению рака легкого

Если при исследовании
операционного препарата выявлены
*метастазы в медиастинальных
лимфатических узлах (N₂),*
необходимо назначение
послеоперационной лучевой терапии.

Будущее в изучении рака легких

- Профилактика
 - Изучение генетики рака легких
 - Исследование эффективных агентов выявления
- Ранняя диагностика
- Терапия направленная на молекулярный уровень
 - Менее токсичная
 - Более эффективна

