ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

Д.м.н, профессор, Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

на тему:

«Рак легкого»

Выполнил:

клинический ординатор 1 года специальности ОНКОЛОГИЯ

Степанов Николай Андреевич

Проверил:

кафедральный руководитель ординатора

к.м.н, доцент, Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск

2023

Содержание

Статистика.....	3
1. Краткие анатомические сведения	4
2. Роль курения в развитии рака легкого	5
3. Молекулярные особенности возникновения рака легкого.....	6
4. Клиническая картина и диагностика.....	8
5. Стадирование немелкоклеточного рака легкого	10
6. Хирургическое лечение НМРЛ	11
7. Адьювантная химиотерапия.....	13
8. Неoadьювантная терапия.....	14
9. Лечение диссеминированного НМРЛ	15
10. Таргетные препараты в лечении НМРЛ.....	17
11. Мелкоклеточный рак легкого	18
Список литературы	20

Статистика

В мире раком легкого (РЛ) в год заболевают 1,3 млн человек, а умирают от РЛ 1,2 млн. Самая высокая заболеваемость РЛ отмечается среди мужчин (более 60 на 100 000 населения) — в США у афроамериканцев и гавайцев. Заболеваемость высока в странах Восточной (Белоруссия, Чехия) и Южной Европы (Варезе, Италия), а также в Китае и Японии, в странах, где заболеваемость РЛ в прошлом была низкой.

Самые высокие показатели заболеваемости среди женщин (более 35) отмечены в США, у местного населения Гавайских островов и в Шотландии. Наиболее высокая смертность от РЛ среди мужчин (более 45) отмечена в странах Восточной и Центральной Европы. В США и в большинстве западноевропейских стран смертность ниже (30—45). Средний уровень смертности (20—30) зарегистрирован в Японии. Низкая смертность (менее 20) отмечается в большинстве стран Азии, Африки и Южной Америки.

География смертности от РЛ среди женщин несколько иная. Наиболее высока (20 и более) смертность в Шотландии, Исландии, США, Венгрии, Нидерландах, Великобритании. Средние показатели (8—20) — в большинстве европейских стран, в некоторых странах Азии и Южной Америки, а низкие (более 8) — в странах Восточной Европы, Центральной Азии и Южной Америки.

В России в некоторых регионах заболеваемость РЛ у мужчин выше, чем где-либо в мире. Самые высокие показатели регистрируются в Еврейском автономном округе (81), Алтайском крае (81), Магаданской (81) и Сахалинской (79) областях. Среди женщин очень высокие и высокие показатели заболеваемости регистрируются в Чукотском автономном округе (44), Якутии (21), в Республике Алтай (15), Магаданской области (14). В большинстве регионов России смертность от РЛ у мужчин превышает самые высокие показатели (более 45) в мире. Смертность выше 60 на 100 000 населения — отмечается в 23 регионах, выше 45 на 100 000 — в 44 из 80 административных регионов России. Региональные особенности смертности от РЛ у женщин иные. В целом смертность у женщин значительно ниже, чем у мужчин.

1. Краткие анатомические сведения

Легкие - ключевые органы дыхательной системы, в которых осуществляется газообмен между атмосферным воздухом и кровью. Диффузия газов совершается из альвеол в капилляры (кислород) и из капилляров в альвеолы (углекислый газ).

Легкие - парные органы, в левом - две доли, в правом - три. Различают средостенную, междолевую, реберную и диафрагмальную поверхности, а также сердечное вдавление. На средостенной поверхности расположены легочные ворота (Hilum pulmonis), куда входят главные бронхи, нервы, легочные и бронхиальные артерии и выходят легочные и бронхиальные вены и лимфатические сосуды.

Принято подразделение легких на бронхолегочные сегменты; правое легкое, верхняя доля - I-й верхушечный, II-й задний, I-й передний; срединная доля - IV-й латеральный, V-й медиальный; нижняя доля - VI-й верхний, VII-й базальный медиальный, VIII-й базальный передний, IX-й базальный латеральный и X-й базальный задний; левое легкое, верхняя доля - I-й и II-й задние верхушечные, III-й передний, IV-й верхний язычковый, V-й нижний язычковый; нижняя доля - VI-й верхний, VII-й базальный медиальный, VIII-й базальный передний, IX-й базальный латеральный, X-й базальный задний.

Паренхима легких состоит из бронхиального дерева: 2 главных бронха, 5 долевых, 9-10 порядков уменьшающих в диаметре бронхов (в них содержатся бронхиальные железы, вырабатывающие слизь), бронхиол с диаметром 1 мм, которые подходят к легочным долькам - отсюда начинается альвеолярное дерево. В него входят бронхиолы, делятся на 18-20 бронхиол 2-го и 3-го порядка, дыхательные бронхиолы переходят в легочные ацинусы (их около 15 000), далее альвеолярные ходы, альвеолы и альвеолярные мешочки. Количество альвеол - 300-350 миллионов, дыхательная поверхность легких составляет 80 м². В паренхиму легких входят также ветвящиеся артерии и вены, лимфатические сосуды и нервы, соединительная ткань, связывающая эти структуры.

2. Роль курения в развитии рака легкого

Курение, как фактор риска развития рака легкого было доказано не раз. Только 15% РЛ не имеют отношения к экспозиции табака на слизистую бронхов. Практически плоскоклеточный и мелкоклеточный раки легкого не возникают у не куривших. Риск РЛ зависит от числа ежедневно выкуренных сигарет, от продолжительности (в годах) курения, от возраста начала курения, от типа сигарет (без фильтра и с большим содержанием никотина).

В табаке представлены 62 вещества, обозначенных МАИР как канцерогены, 15 из них способны индуцировать опухоли у человека, среди них нитрозоамины, полиароматические углеводороды, формальдегид, ароматические амины и др.

Кумулятивный риск смерти от РЛ у курильщиков мужчин в 22, а у женщин в 12 раз выше, чем у некурящих. Один из семи выкуривающих 2 пачки сигарет в день умрет от РЛ после десятилетнего курения. Рак легкого у курящего населения как причина онкологической смертности на 1-м месте, среди некурящих - на 7-м месте.

Риск смерти от РЛ на 30% выше у женщин, живущих с курильщиками, чем у жен, мужа которых не курят. Табак токсичен для генов.

Если после 10 лет курения курильщик «справляется» с этой вредной привычкой, риск РЛ у него уменьшается на 50% в сравнении с тем, кто продолжает наслаждаться «опасным зельем». Курение сигар или трубки в 2 раза повышает риск развития РЛ.

Эксфолиативная цитология выявляет предраковые изменения в бронхиальном эпителии пропорционально продолжительности курения и числу сигарет в день.

Кампании по борьбе с курением привели к значительному уменьшению числа курильщиков в Великобритании, странах Северной Европы - Швеции, Норвегии; в этих странах наметилась тенденция к снижению или стабилизации заболеваемости РЛ. 85% РЛ у мужчин и 47% у женщин - последствия курения.

Считается, что в 85 % РЛ возникает у бывших курильщиков. Поскольку новых случаев РЛ в США зарегистрировано 174 000, это значит, что ежегодно возникает РЛ у 26 000 некурящих. Поскольку 92% больных РЛ умирает, среди больных РЛ некурильщиков умрет 24 000. Столько же в США ежегодно умирают больных с лейкозами или с урологическими опухолями. Таким образом, РЛ у некурящих - «значимый вкладчик» в онкологическую заболеваемость и смертность.

Важны эпидемиологические наблюдения об этиологической роли других факторов. С экспозицией асбеста связано от 1 до 5% РЛ, у рабочих рудников риск РЛ в 3 раза выше, чем у курящих, не имеющих отношение к асбесту; если же рабочие курят, риск повышается в 90 раз. МАИР среди химических веществ, имеющих возможную связь с РЛ, называет радон, мышьяк, хром, никель, бериллий, кадмий, кобальт; наоборот, цинк, медь, селен имеют отношение к уменьшению риска возникновения РЛ, 1987.

Хронические обструктивные болезни легких на 13% повышают риск развития РЛ у некурящих и на 16% у курильщиков.

3. Молекулярные особенности возникновения рака легкого

Молекулярные нарушения при РЛ изучены хуже, чем при РМЖ и РПЖ. Генетические изменения обнаруживаются на разных этапах канцерогенеза в легком — при развитии гиперплазии, метаплазии, дисплазии и рака *in situ*.

В клеточных предшественниках плоскоклеточного рака подтверждена ненормальная экспрессия циклина D1 и p53. На очень ранних этапах болезни на хромосомном уровне обнаруживаются потери аллелей в 3p, 8p, 9p, 17p. При альвеолярной гиперплазии — предшественницы аденокарцином легкого выявляются K-ras мутации и потеря аллелей в 3p, 9p, и 17p хромосомах.

В пренеопластическом легком, у больных с последующим развитием МРЛ часто встречаются клоны клеток с потерей аллеля в коротком плече 3-й хромосомы.

У одной трети больных с НМРЛ выявляются мутации K-ras онкогена, они всегда связаны с экспозицией табака и выявляются в 12 кодоне. Смысл этих изменений состоит в замене глицина на цистеин или валин В 95% мутации K-ras наблюдаются в клетках аденокарцином легкого, в 85% случаев в кодоне 12 эти мутации при плоскоклеточном раке связаны с плохим прогнозом а при аденокарциномах - с хорошим. Мутации H-ras и N-ras отмечаются при крупноклеточном и плоскоклеточном раке в кодонах 13 и 61 в 20%. Три онкогена кодируют ras-белки, связывающие с гуанином нуклеотидов. Эти белки доставляют пролиферативные сигналы в ядра от множества тирозинкиназных рецепторов клеточной поверхности. Усиление функции генов группы ras, вследствие их мутации, ведет к избыточному производству ras-белков, приводящих к нерегулируемому росту клеток и их трансформации.

В связи с мутацией и повышенной экспрессией K-ras гена при РЛ разрабатываются терапевтические подходы, направленные на ингибирование активации фанезилтрансферазы. Этот фермент катализирует один из этапов активации K-ras. В клетках МРЛ в 31% находят амплификацию гена MYC. Считается, что это плохой прогностический признак. Кроме того, эксплуатируется иммуногенность белка мутированного K-ras онкогена для создания вакцины и применения ее у больных после операции.

Мутации супрессорного гена p-53 регистрируются у 70% больных с МРЛ, у 50% с НМРЛ (в 51-54% при плоскоклеточном и крупноклеточном раках и в 39% при аденокарциноме), у курильщиков преобладают замены G:C на T:A, у некурильщиков - G:C на A:T. Мутации p-53 приводят к потере таких свойств гена, как задержка клеточного цикла при клеточной аномалии, стимуляция апоптоза, прекращение транскрипции генов способных подавлять деление клеток или стимулировать апоптоз, или развивать ангиогенез.

Белок МДМ2 является негативным регулятором p-53. Этот белок гиперэкспрессируется в 30% в нормальной ткани, в 40% при метаплазии, в 83-86% при дисплазии, в 100% при раке *in situ* и 75% при инвазивной карциноме легкого.

При МРЛ обнаруживаются мутации супрессорного гена RB в 90% и в 15-30% при НМРЛ. Инактивация супрессорного гена LKB1 при аденокарциномах в одной трети случаев. Белок этого гена (серин-треонин киназа) отвечает за сигнальную трансдукцию и клеточную поляриность.

В связи с оценкой таргетного препарата — gefinitiba - ингибитора EGFR итальянские исследователи выяснили экспрессию этих рецепторов в различных вариантах НМРЛ. Оказалось, что ни в одном из 454 образцов плоскоклеточного

рака не было мутаций EGFR, в 10-39% из 375 были найдены мутации в аденокарциномах легкого. В 26% из 86 образцов мутации были обнаружены при бронхиоло-альвеолярном раке; все эти мутации выявлены при немутационном варианте.

У мужчин мутации EGFR были найдены в 6% (18 из 304), у женщин в 30% (21 из 71), у курильщиков в 6% (16 из 282), у некурильщиков в 25% (23 из 93).

Чаще всего мутации EGFR встречаются в 19 или 21 экзонах гена. Происходит замена аргинина на лейцин. Различия в хромосомах в МРЛ и НМРЛ были найдены в 5q, 6q, 7p, 8q, 9p, 13q, 18, 19, 20p, 21q.

4. Клиническая картина и диагностика

Для раннего РЛ нет специфических симптомов. В 15% РЛ их вообще нет. Симптоматика может быть разделена на 4 группы:

- а) симптомы, обусловленные первичной опухолью (кашель, кровохаркание);
- б) симптомы, связанные с внутригрудным распространением первичной опухоли (боли, дисфагия, синдром сдавления верхней полой вены);
- в) симптомы, связанные с экстрагрудным распространением метастазов;
- г) симптомы завершающего этапа болезни.

Кашель чаще возникает при центральном раке, нежели при периферическом), носит нарастающий характер. Кашель может быть обусловлен обструкцией бронха, плохим дренажем мокроты, вторичной инфекцией.

Кровохаркание встречается в убывающей последовательности при МРЛ, плоскоклеточном раке, аденокарциноме. Кровотечение связано с ПЭТ-изъязвлением опухоли. Выделение крови более 200 см² - результат опухолевой инвазии крупного сосуда.

Нарушение проходимости воздуха в бронхах, ателектаз, сопутствующая эмфизема приводят к гипоксии и одышке.

При внутригрудном распространении опухоли част односторонний или билатеральный плеврит.

Боли возникают в грудной клетке из-за прорастания перибронхиальных нервов, плевры, носят тупой характер, обычно со стороны поражения, прерывистые или постоянные.

Потеря голоса отмечается в 10% случаев, связана с инвазией левого возвратного нерва.

При массивном вовлечении медиастинальных лимфатических узлов в опухолевый процесс возможна обструкция пищевода и дисфагия.

Синдром сдавления верхней полой вены характеризуется отеками лица и шеи, верхней половины туловища, головной болью, нарушением зрения, эритемой, расширением коллатеральных вен, цианозом кожи лица и губ.

Признаками отдаленной диссеминации могут быть неврологические нарушения, связанные с метастазированием в головной мозг (в 20%, чаще при МРЛ), с повреждением спинного мозга (за счет поражения позвонков и проникновения опухоли в спинномозговой канал), кахексия и астения.

Среди паранеопластических синдромов, характерных для НМРЛ, - гиперкальциемия, эктопическая продукция паратиреоидного гормона, остеоартропатия, лейкомоидные реакции, эозинофилия, гиперкоагуляция, тромбоцитопеническая пурпура, гинекомастия, дерматомиозиты.

При мелкоклеточном раке - синдром антидиуретического гормона, гипонатриемия, гиперкоагуляция, выработка эктопического аденокортикотропного

гормона и синдром Кушинга, миастенический синдром Итона - Ламперта, мозжечковая атаксия, подострая сенсорная нейропатия.

Главным методом диагностики РЛ считается КТ. Точность метода - 70%. Лимфатические узлы > 1,5 см в диаметре рассматриваются как опухолевые, менее 1 см - как норма. КТ дает информацию об инвазии, присутствии жидкости и статусе лимфатических узлов, поражении печени, надпочечников и других органов.

Рентгенография грудной клетки остается вспомогательным методом, не дающим полного представления о медиастинальных лимфатических узлах, инвазии грудной клетки и органов средостения.

ПЭТ - метод, который более точен, чем КТ, в характеристике медиастинальных лимфатических узлов и отдаленных скрытых метастазов.

МРТ более точно, чем КТ, выявляет метастазы в корне легкого и медиастинальных лимфатических узлах.

У двух третей больных РЛ может быть визуализирован при бронхоскопии. Взятие биопсии (3- 4 образца) и последующий гистологический диагноз имеют ключевое значение для диагноза. Поскольку бронхоскопия при периферическом РЛ малоинформативна, широко внедрена методика трансторакальной пункции, выполняемой под контролем КТ, для опухолей менее 3 см. Учитывается только положительный ответ о раке.

5. Стадирование немелкоклеточного рака легкого

TNM классификация РЛ

T_x - первичную опухоль невозможно оценить, раковые клетки обнаружены в мокроте или бронхиальных смывах, но опухоль не визуализирована бронхоскопически или приборно (КТ, МРТ, ПЭТ);

T₁ - первичная опухоль ≤ 3 см в наибольшем диаметре, нет бронхоскопических доказательств проксимальной инвазии долевого бронха;

T_{1a} - первичная опухоль ≤ 2 см в наибольшем диаметре.

T_{1b} - первичная опухоль > 2 см, но < 3 см в наибольшем диаметре, окружена легочной тканью или медиастинальной плеврой;

T₂ - первичная опухоль > 3 см, но < 7 см в наибольшем диаметре, вовлечен главный бронх > 2 см дистальнее карины, инвазия висцеральной плевры, ателектаз или обструктивный пневмонит, распространяющиеся на корень легкого, без поражения всего легкого;

T_{2a} - первичная опухоль > 3 см, но < 5 см в наибольшем диаметре;

T_{2b} - первичная опухоль > 5 см, но < 7 см в наибольшем диаметре;

T₃ - первичная опухоль > 7 см, которая инвазирует грудную стенку, диафрагму, диафрагмальный нерв, медиастинальную плевру, париетальный перикард, распространяется на главный бронх (<2 см от карины, но не на всю карину), выявляется ателектаз или пневмонит всего легкого;

T₄ - опухоль любого размера, инвазирующая органы средостения трахею или карину, сердце, возвратный гортанный нерв, пищевод, тела позвонков, крупные сосуды;

N₀ - нет опухолевого поражения лимфатических узлов;

N₁ - со стороны первичной опухоли поражены перибронхиальные, прикорневые и интрапульмональные лимфатические узлы;

N₂ - поражены медиастинальные и субкаринные лимфатические узлы со стороны первичной опухоли;

N₃ - поражены контралатеральные медиастинальные или прикорневые лимфатические узлы, скаленные или надключичные лимфатические узлы со стороны первичной опухоли;

M₁ - наличие отдаленных метастазов;

M_{1a} - опухолевые узлы в другой доле или по плевре или по перикарду;

M_{1b} - метастазы в отдаленные органы.

6. Хирургическое лечение НМРЛ

I и II стадии НМРЛ считаются полостью резектабельными, IIIa стадия потенциально резектабельна. Операцией выбора при IA и IB стадиях является лобэктомия. Полагают, что «использование так называемых максимально-минимальных операций сегментэктомий максимально-минимальных операций-сегментэктомий и тем более клиновидных резекций легкого, использование которых сегодня прошло, не оправдано с онкологических позиций». Эту точку зрения подтверждают результаты рандомизированных сравнений эффективности лобэктомии, сегментэктомии или клиновидных резекций. Частота локальных рецидивов после сохранных операций была в 3 раза выше.

Однако в 2005 г. японскими авторами опубликованы результаты мета-анализа 14 исследований (2790 больных), в которых сравнивалась эффективность сохранных операций и лобэктомий при I стадии. Разница в выживаемости 1 год составляла 0,7%; 3 года - 1,9%; 5 лет - 3,6%. Все результаты были недостоверными. По мнению авторов, сохранные операции при I стадии сравнимы по эффективности с лобэктомией. В частности, они предлагают шире пользоваться этой операцией при I стадии бронхиоло-алвеолярного рака.

Другой японский исследователь Watanabe представил на XI Всемирной конференции по РЛ результаты сегментэктомий и клиновидных резекций у 46 больных с IA стадией. За 51 месяц наблюдения ни у кого из них не выявлен локальный рецидив, отдаленные метастазы диагностированы в одном случае. 5-летняя выживаемость составила 86%. За этот же срок 80 больным выполнена лобэктомия (опухоль у них не превышали 2 см), 5 лет прожило также 86% этих больных. Японские авторы настаивают на производстве сохранных операций при дифференцированном раке легкого с диаметром менее 2 см, в первую очередь это относится к бронхиоло-альвеолярному раку. При IA стадии с помощью клиновидной резекции можно излечить 100% больных. Сохранные операции могут (при хорошей технике) производиться. Некоторые исследователи считают, что сохранные операции при I стадии, T1-T2N0 следует зарезервировать для больных с функциональными нарушениями дыхания.

По сводным американским данным, послеоперационная летальность после пневмонэктомий - 6%, лобэктомий - 3%, сегментэктомий - 1%. Если опухоль проходит через борозду, выполняется либо билобэктомия, либо лобэктомия с сегментэктомией, либо пневмонэктомия.

Итальянские авторы считают альтернативой сохранным операциям при первичном НМРЛ (при терапевтических противопоказаниях) радиочастотную коагуляцию (RF). С помощью этой методики (15-27 минут при очаговой температуре в 90°) коагулируются опухоли размером до 3,5 см, отстающие от крупных сосудов и бронхов как минимум на 1 см. Исследование продолжается, 65% ответили полной ремиссией в течение 20,0 месяцев.

Многие исследователи дают информацию о пятилетней выживаемости больных НМРЛ I стадии без разделения на подгруппы. В Оксфордском руководстве пишут о 60-80% 5-летнего излечения.

IIA-IIIB стадии характеризуются худшим прогнозом из-за включения больных в эти группы (IIIB) с инвазией грудной стенки, медиастинальной плевры, диафрагмы, опухолевого поражения интрапюльмональных и корневых лимфатических узлов. Многие

онкологи считают, что при IIА-IIВ стадиях операцией выбора является лобэктомия. IIа стадия характеризуется сравнительно небольшой первичной опухолью < 3 см, без инвазии лобарных бронхов - лобэктомия достаточный объем оперативного вмешательства. Во IIв стадию включены больные с T2 и T3 (с инвазией внутригрудных структур) — вероятно, пульмонэктомия оптимальна.

Послеоперационная летальность в американских и английских онкологических центрах 3 % или менее после лобэктомии и 5 % после пневмонэктомии. В Российских онкологических центрах послеоперационная летальность в девяностых годах после лобэктомий составила 1,8%, после пневмонэктомий - 7,6%.

IIIА стадия считается потенциально резектабельной. Больные, у которых N2 поставлено на основании микроскопического пострезекционного исследования, 5 лет выживают в 34%, у тех больных, у которых N2 имеет клиническое «макроскопическое» значение, выживаемость была 9%. Операцией выбора при этой стадии является пульмоноктомия.

Больных с IIIВ стадией болезни редко подвергают только хирургическому лечению. 5-летняя выживаемость составляет 8-12%. Базовым методом лечения больных в этой стадии является лучевая терапия. При этой стадии при использовании стандартного фракционирования 2,5 Gy в день 5 дней в неделю, 6 недель до 60-65Gy, удастся добиться медианы выживаемости 12 месяцев и 5-летней выживаемости - менее чем у 10%.

7. Адьювантная химиотерапия

Причины использования адьювантной химиотерапии:

- а) возможность достижения противоопухолевого эффекта от комбинаций химиопрепаратов у 50-60% больных с диссеминированных НМРЛ, в том числе полных ремиссий в 10%;
- б) общая масса микрометастазов при I и II стадиях небольшая;
- в) резистентных клонов клеток к химиотерапии на локальных этапах болезни немного.

В конце 80-х годов и начале 90-х годов были организованы исследования по применению DDP в режиме монотерапии или в комбинациях. Тот же мета-анализ показал, что платиновые комбинации (с винкоалкалоидами) уменьшают риск смерти на 13% и улучшают показатели выживаемости на 5% (8 исследований, 1394 больных, 614 смертей). Платиновые комбинации + адьювантная лучевая терапия (807 больных, 619 смертей) привели к уменьшению риска смерти на 6% и улучшению 5-летней выживаемости на 2%.

Международная ассоциация по изучению НМРЛ рекомендовала адьювантные химиотерапевтические исследования проводить на больных T1-2N1 и T2N0, начинать в близкие послеоперационные сроки, использовать «лучшие» режимы химиотерапии (по материалам применения при диссеминированном раке), по возможности не снижать максимально переносимые дозы препаратов.

Международное исследование IALT предусматривало послеоперационное применение 4 циклов химиотерапии (DDP + VP16), в контроле наблюдение. Общая выживаемость 2 года составила 70% и 67%, 5 лет - 45% и 40%, продолжительнее в химиотерапевтической группе; выживаемость без проявлений болезни зарегистрирована в группе с адьювантной химиотерапией 2 года - 61 %, в контроле - 55%, 5 лет - 55% и 34%, $p = 0,003$.

8. Неoadьювантная терапия

Теоретически неoadьювантная терапия должна уменьшить первичную опухоль и число пораженных метастазами лимфатических узлов, облегчить выполнение радикальной операции и отразиться на выжи-ваемости. Чаще всего неoadьювантную химиотерапию выполняют при НМРЛ IIIA стадии.

Применившие неoadьювантно 3 курса химиотерапии (каждые 3 недели) по схеме CEP (циклофосфамид 500 мг/м^2 д. 1, этопозид 100 мг/м^2 в/в 1-3 дни, цисплатин 60 мг/м^2 д. 1), а затем операцию, в контрольной группе больные сначала оперировались. В обеих группах проводилась послеоперационная лучевая терапия (66 Gy суммарно). 3 года выжили 43% больных в группе с неoadьювантной терапией и 19% в контроле, 5 лет соответственно 36% и 17%. К недостаткам этого рандомизированного исследования следует отнести малочисленность групп ($n = 28$ и 32).

Другие исследователи использовали в качестве неoadьювантной терапии режим MIP 3 цикла каждые 4 недели (митомицин 6 мг/м^2 д. 1 + ифосфамид $1,5 \text{ г/м}^2$ 1-3 дни + цисплатин 30 мг/м^2 1-3 дни). После операции больные контрольной и неoadьювантной групп облучались (50 Gy) Медиана выживаемости для контрольной группы составила 10 мес., для группы с неoadьювантной химиотерапией - 22 мес., 3 и 5 лет выжили больные после MIP в 20% и 17%, в контроле - 5% и 0%. Недостаток исследования - малое число больных (по 30 в группах).

Сейчас выбор химиотерапевтических препаратов, применяемых неoadьювантно при НМРЛ, увеличился. В исследовании [Leonardo et al. 2004] больные с IIIA и IIIB стадиями подвергались химиотерапии Tax 200 мг/м^2 1 и 22 дни + CBDCS AUC-6 1и 22 дни. С 43-го дня была начата лучевая терапия (45 Gy) и одновременно больные получили еще 2 цикла упомянутой выше химиотерапии. Через 6 недель после окончания химиолучевого лечения пациенты были оперированы. Полный эффект (доказанный патологами) был зафиксирован в 41,1 %. Медиана выживаемости составила 21 мес.

9. Лечение диссеминированного НМРЛ

После девяностых годов в арсенал противораковых химиопрепаратов, активных при НМРЛ, вошли паклитаксел, доцетаксел, винорелбин, гемцитабин, иринотекан. Активность этих препаратов в режиме монотерапии - 25-40%. медиана выживаемости - 30-35 недель, выживаемость 1 год - 20% [Cassidy et al. 2002].

В последующем эти препараты стали активными участниками комбинаций с платиновыми производными.

Паклитаксел (Tax) в дозах 175-200 мг/м² 3-часовые инфузии был изучен в режиме монотерапии в 6 крупных исследованиях на 313 больных, общий эффект - 21%, медиана выживаемости 8 мес. В исследовании [Ranson et al. 2000] было показано, что медиана выживаемости больных НМРЛ, леченных Tax, была 6,8 мес., в контрольной группе где применялась интенсивная симптоматическая терапия, - 4,8 мес. $p = 0,03$.

Доцетаксел (Txi) в дозах 75-100 мг/м²- 1-часовые инфузии был изучен в режиме монотерапии в 11 исследованиях на 394 больных, общий эффект зарегистрирован в 25,6%. Медиана выживаемости варьировала от 7 до 9 мес.

Txi в режиме еженедельных доз 35-40 мг/м² (5 исследований) был менее активным, эффект 15,7%, медиана выживаемости - 5,9 мес. При сравнении Txi и лучшего варианта симптоматического лечения 2 года выжили 13% и 0%.

Винорелбин (Vrb) в режиме монотерапии 25-30 мг/м² еженедельно, изучен на 697 больных в 7 исследованиях, эффект варьировал от 12 до 29%, в среднем 20%, медиана выживаемости составила 8 мес. [Depierre et al. 1991; Yokoyama et al. 1992; Crawford et al. 1996; Gridelli et al. 1997; Jasem et al. 2001; Veronesi et al. 1996]. Последняя группа авторов сообщила о высокой одногодичной выживаемости больных НМРЛ в IV стадии после терапии Vrb - 35,5%.

Гемцитабин (Gem) в дозах 800-1250 мг/м² еженедельно 1, 8, 15 дни изучен на 376 больных в 4 исследованиях, эффект в 20%, медиана выживаемости 8 мес. [Abratt et al. 1994; Anderson et al. 1974; LeChevalier et al. 1993; Takada et al. 1998]. При повышении еженедельной дозы Gem до 2400 мг/м² удалось повысить эффект до 25% и медиану выживаемости до 13%. [Fossella et al. 1997]. Все работавшие с Gem авторы отмечают выразительный эффект препарата при метастатическом раке легкого.

Иринотекан в разовых дозах 100 мг/м² еженедельно 4 раза (каждые 6 недель) или 350 мг/м² 1 раз в 3 недели в режиме монотерапии приводил к эффекту в среднем в 26% и медиане выживаемости 8 мес. (изучен на 242 больных, в 54 исследованиях [Negoro et al. 1991; Nakai et al. 1991; Fukuoka et al. 1992; Douillard et al. 1995; Georgoulas et al. 1999].

Монотерапия НМРЛ назначается в 1-й линии терапии очень редко, предпочтение отдается использованию комбинаций химиопрепаратов.

При лечении НМРЛ существуют - 42 двухкомпонентные платиносодержащие комбинации; 70 - трехкомпонентных платиносодержащих комбинаций; 30 - двухкомпонентных комбинаций не на основе платиновых производных и 40 трех-компонентных комбинаций без платиновых препаратов.

Начиная с 90-х годов было замечено, что комбинации на основе цисплатина вызывают наибольший эффект, приводят к самому продолжительному времени до рецидива, обеспечивают самый высокий процент выживших 1 год и лучшую медиану

выживаемости (10 мес., плато.) Цисплатин считается стандартным - обязательным элементом комбинаций препаратов для лечения НМРЛ. По поводу второго участника 2-компонентных комбинаций единого мнения нет - это могут быть Tax, Txt, Gem, Vrb, IRI.

Существуют противоречия при выборе платинового производного для включения в комбинацию - цисплатин или карбоплатин.

В большинстве исследований режимы с DDP более активны (по выживаемости), чем режимы с CBDCA, хотя последние лучше переносятся [Harper 2005]. В США чаще применяют карбоплатин, в Европе - цисплатин, заменяя его у пациентов с тяжелыми осложнениями после первого введения.

Платиновые дуплеты одинаково эффективны с трехкомпонентными платиновыми комбинациями.

Однако переносимость триплетов достоверно хуже.

Важны дозы DDP, недельная доза должна составлять 25 мг/м². Меньшие дозы менее активны, большие дозы токсичнее. Продолжительность лечения не должна превышать 4-5 курсов. Ниже приведены примеры схем лечения НМРЛ.

1. EP

Цисплатин 60-100 мг/м² в д. 1

Этопозид 100-120 мг/м² в/в 1-3 дни

Циклы повторяют каждые 3 недели.

Эффект (38%) + стабилизация (29%) в 67%, медиана выживаемости - 7,5 мес., односторонняя выживаемость - 32% [Bonomi et al. 2000].

2. PC

Паклитаксел 175 мг/м²

Цисплатин 75 мг/м²

Оба препарата вводятся 1 раз в 3 недели.

Эффект 36-42%, медиана выживаемости - 10,3 мес., выживаемость

1 год - 36%, n = 286 [Bunn a Kelly 1998; ECOG 5592, 1997].

3. CP

Карбоплатин (AUC-6)

Паклитаксел 175-200 мг/м²

Оба препарата вводятся 1 раз в 3 недели.

По данным [Gresco & Hainsworth] у 94 больных эта комбинация привела к эффекту в 35%, еще в 34% зафиксирована стабилизация. В обзоре [Bunn a. Kelly 1998] утверждается, что из 333 больных эффект был зарегистрирован в 46%, медиана выживаемости составила 9,5 мес., 1 год прожили 40% больных.

10. Таргетные препараты в лечении НМРЛ

Механизм действия таргетных препаратов: угнетение ферментов, участвующих в синтезе ДНК и РНК, блокирование путей передачи и механизмов трансдукции сигналов, подавление ангиогенеза в опухолях, контроль гиперэкспрессированных генов, возобновление апоптоза.

Мишенью лекарства является Рецептор Эпидермального Фактора Роста (EGFR). Он экспрессирован только при немелкоклеточных вариантах РЛ (при плоскоклеточном в 84%, при железистом в 68%).

EGFR вовлечен в сигнальный каскад, ведущий к клеточной пролиферации, ангиогенезу, инвазии, метастазированию и остановке апоптоза. Наиболее продвинуты исследования гефинитиба, эрлотиниба и цетуксимаба (эрбитукс). Молекулярные маркеры эффекта - мутации EGFR, гиперэкспрессия и амплификация гена EGFR, последний более точен и надёжен.

Иресса (гефинитиб) - синтетическое производное из группы хинозолинов, способное ингибировать тирозин киназу Рецептора Эпидермального Фактора Роста при оральном приеме. Изучался в двух международных исследованиях IDEAL1, IDEAL2, которые были проведены в США. В каждом исследовании было больше 200 больных, пациенты принимали Ирессу по 250 мг внутрь ирессу, в IDEAL2 по 500 мг. Группы больных были интенсивно лечены, получали один или два режима химиотерапии до включения в описываемые исследования.

Симптоматический эффект зафиксирован у 40-43% больных в течение первых 10 дней лечения. Хотя объективный эффект был в 18,4% и 11,8%, медиана выживаемости у этих больных составила 7,8 месяцев и 6,5 месяца. Эффект практически не зависел от дозы. Таким образом, найдены два показания для назначения ирессы: а) многократно леченные больные с исчерпанными возможностями; б) бронхиоло-альвеолярный рак независимо от линии терапии.

Другой низкомолекулярный тирозин-киназный ингибитор эрлотиниб (Tarceva) также демонстрирует эффект у неоднократно леченных больных НМРЛ (n = 484). Препарат был активным при любом индексе Карновского. Эффект отмечался у 8,8%, а стабилизация - в 35%, один год прожили 31% больных. Выраженным был симптоматический эффект [Belani 2005; Beziak et al. 2005].

В исследовании BR-21 показано превышение медианы выживаемости среди получавших тарцеву в сравнении с симптоматической терапией 6,7 и 4,7 мес. Эрлотиниб так же, как и иресса, не улучшал эффективность химиотерапии первой линии у больных НМРЛ, рандомизированное исследование TALENT было проведено на 1172 больных. Половина получала эрлотиниб, половина плацебо. Всем больным вводили гемцитабин и цисплатин. Эффект, время до прогрессирования, медиана выживаемости в двух группах были неразличимы, у пациентов, получавших эрлотиниб, только добавились побочные эффекты [Gatzemeier et al. 2004].

11. Мелкоклеточный рак легкого

МРЛ - злокачественная опухоль легкого, протекающая весьма своеобразно и агрессивно. Химиотерапия признана основным методом лечения. 5 % пациентов могут быть излечены с помощью химиолучевых методов, большинство погибает. Выживаемость больных не изменилась за последние 25 лет. Медиана выживаемости составляет 10 мес. 98% больных МРЛ заядлые курильщики. Считается, что отказ от курения - активная профилактика этого заболевания.

Большинство симптомов МРЛ схоже с НМРЛ: одышка, кашель, кровохаркание, боли в груди, синдром сдавления верхней полой вены.

Более часто и быстро встречаются при этом заболевании метастазы в мозг, печень, кости, костный мозг, а также паранеопластические синдромы - мышечная слабость, гипонатриемия, гипергликемия, нейропатии, атаксии. Большинство первичных больных МРЛ регистрируются впервые с метастазами.

Среди молекулярных нарушений при МРЛ описываются в 90% потеря аллеля в коротком плече 3-й хромосомы. Ген FHT локализуется в этом районе, его делеция стимулирует пролиферацию клеток и синтез ДНК.

В 40% отмечается амплификация MYC онкогена, у этих больных особенно агрессивно протекает заболевание. Супрессорные гены RB и P-53 дефектны у 80-90% пациентов с МРЛ, отмечается гиперэкспрессия теломеразной активности.

Традиционно рассматривают две ситуации у первично диагностируемых больных МРЛ:

А) ограниченная (limited) - болезнь в пределах одной плевральной полости, включая поражение надключичных лимфатических узлов с двух сторон;

Б) распространенная форма - при выходе опухолевого процесса за пределы плевральной полости. Только у одной трети больных при первичном диагнозе выставляется ограниченная форма.

Стадия процесса - решающий прогностический фактор. Больные I и II стадий имеют большие шансы излечения. Однако эти стадии диагностируются менее чем у 5% с МРЛ [Edelman, Gandara 2004].

Хирургия МРЛ без химиотерапии и облучения считается неадекватным методом лечения в любой стадии болезни.

ESOG и EORTC организовали исследования на больных с локальной формой МРЛ (n = 348), которые вначале получали 5 циклов терапии циклофосфаном, доксорубицином и винкристином, а затем ответившие эффектом пациенты были рандомизированы на операцию или без нее. Все больные тем не менее получали облучение грудной клетки и мозга. Включение хирургической операции в план лечения ничего не добавило к общей выживаемости. В группах с операцией и без нее медиана выживаемости была идентичной. Сделан вывод, что роль хирургии в лечении МРЛ минимальна и она может применяться лишь при I стадии болезни

Для лечения локальных и распространенных форм МРЛ применяют комбинированную химиотерапию. Добиться непосредственного эффекта с помощью комбинированной химиотерапии можно в 70-80%.

Комбинация EP (этопозид 100-120 мг/м² 1-3 дни, цисплатин 60 мг/м² д. 1 каждые 3 недели) и EC (этопозид в тех же дозах + карбо-платин 300 мг/м² д. 1 или AUC5) считались стандартными в 90-х годах прошлого века.

С конца прошлого века стали включать в режимы лечения МРЛ паклитаксел, доцетаксел, иринотекан, гемцитабин, винорелбин.

Паклитаксел в режиме монотерапии способен обеспечить частичную ремиссию у 68% больных [Kirschling et al. 1994].

В комбинации PC (паклитаксел + цисплатин) эффект различался в зависимости от вариантов распространения МРЛ. При локальной форме общий эффект в 93%, полный - в 40%, медиана выживаемости - 17 мес., при распространенной форме соответственно - 65%, 17% и 7 мес. [Hainsworth et al. 1996]. При повышении доз Tax и CBDCА эти авторы добились еще более выразительных непосредственных эффектов, в том числе и полных, но это не отразилось на выживаемости больных [Hainsworth et al. 1997].

Тройные комбинации Tax + CBDCА + VP16 или Tax + DDP + VP16 практически не изменяли медиану выживаемости, хотя непосредственного эффекта удавалось добиться у 90-100 % больных [М.Б. Бычков 2001; Mavroudis et al. 2000].

Топотекан в режиме монотерапии 2 мг/м² в течение 5 дней обеспечивает медиану выживаемости в 10 мес. Такой же ответ фиксируется и при комбинированных режимах [Schiller et al. 1996].

Гемцитабин включен в арсенал средств, используемых для лечения МРЛ. Комбинации этого препарата с цисплатином, этопозидом или таксанами одинаковы по результативности с режимом цисплатин + этопозид. Однако гемцитабин обладает выраженной способностью приводить дополнительно к симптоматическому эффекту. Комбинация GC (гемцитабин 1100 мг/м² 1 и 8 дни и карбоплатин АUC 5 д. 1) вызывает эффект у 56% больных и одногодичную выживаемость в 27% [Sirridge 2004].

Из новых препаратов известность получил признанный лекарством 1-й линии в Японии и США амрубицин - синтетический 9-аминоантрациклин. По механизму действия это ингибитор топоизомеразы II. Эффект нового аналога значительно превышает действие доксорубина. Амрубицин применяется внутривенно по 45мг/м² 3 дня, с трех-недельным интервалом [Ettinger 2007]. Препарат в 1-й линии монотерапии приводит к медиане общей выживаемости в 11,7 мес., при комбинации с цисплатином - 13,6 мес., при второй и третьей линиях терапии - к 11 мес. [Yana et al. 2007; Ohe et al. 2005].

МРЛ очень чувствителен к лучевой терапии которая имеет приоритетность при локальной форме болезни. Добавление облучения к химиотерапии, по данным мета-анализа 13 рандомизированных исследований, увеличивает 3-летнюю выживаемость на 5%.

Список литературы

1. Гарин А.М. Бажи И.С. Стра 2об ос руководство по лекарственной тератии солидных опухолей. М.: ЧеРо, 2007.
2. Поянитов Е.Н. Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: СПбМАПО, 2007.
3. Канцерогенез / Под ред. Д. Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004.
Лекарственная терапия опухолей / Ред. М. Л. Гершанович, М. А. Бланк. СПб: НИКА, 2009
4. Онкология: Справочник практического врача / Под ред. И. В. Поддубной. М.: МЕД. пресс-информ, 2009.
5. Марийке Б., Йохен П., Томас Л., Герр И. Композиция для лечения рака легких, прежде всего, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) 2014.
6. Pubmed : сайт. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261907/> (дата обращения: 27.01.2023)
7. Influence of cisplatin-use, age, performance status and duration of chemotherapy on symptom control in advanced non-small cell lung cancer: detailed symptom analysis of a randomised study comparing cisplatin-vindesine to gemcitabine // Pubmed : сайт. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12711121/> (дата обращения: 27.01.2023)
8. de Grot P Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention / P de Grot // Radiol Clin North Am. – 2012. – Т. 50, № 5. – С. 863-876.
9. Чиссов, В. И. Онкология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 576 с. - ISBN 978-5-9704-3982-1.