



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
больных мелкоклеточным раком легкого**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Багрова С.Г., Бычков М.Б., Кузьминов А.Е., Михина З.П., Насхлеташвили Д.Р.

Определение, классификации, принципы диагностики

Клинико-анатомическая классификация

Морфологическая классификация

Международная классификация по стадиям

Клинические проявления

Диагностика

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого

Хирургическое лечение

Комбинированное лечение

Лучевая терапия

Лекарственное противоопухолевое лечение

Объемы лечения с учетом стадии заболевания

Лечение больных мелкоклеточным раком легкого

Комбинированное лечение

Лекарственное противоопухолевое лечение

1. 1 Определение, классификации, принципы диагностики.

Рак лёгкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желёз бронхиол и лёгочных альвеол.

2.1. Клинико-анатомическая классификация

Центральный рак лёгкого возникает в бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном).

По направлению роста

экзофитный (эндобронхиальный) рак (опухоль растёт в просвет бронха);

эндофитный (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу лёгочной паренхимы;

разветвлённый рак с муфтообразно перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов, смешанный характер роста с преобладанием того или иного компонента.

Периферический рак лёгкого исходит из эпителия более мелких бронхов или локализующийся в паренхиме лёгкого.

Различают узловую округлую опухоль, пневмониеподобный рак и рак верхушки лёгкого с синдромом Панкоста.

2.2. Международная гистологическая классификация опухолей легких (2004)

Злокачественные эпителиальные опухоли.

1. Плоскоклеточный рак (8070/3).

2. Мелкоклеточный рак (8041/3).

3. Аденокарцинома (8140/3).

Смешанный подтип (8255/3).

Ацинарная аденокарцинома (8550/3).

Папиллярная аденокарцинома (8260/3).

Бронхиолоальвеолярная аденокарцинома (8250/3).

Неслизеобразующий (8251/3).

Слизеобразующий (8253/3).

Смешанная или неопределенная (8254/3).

Солидная аденокарцинома (8254/3).

Фетальная аденокарцинома (8333/3).

Слизеобразующая (коллоидная) аденокарцинома (8480/3).

Слизеобразующая цистаденокарцинома (8470/3).

Перстневидноклеточная аденокарцинома (8490/3).

Светлоклеточная аденокарцинома (8310/3).

4. Крупноклеточный рак (8012/3).

Крупноклеточный нейроэндокринный рак (8013/3).

Базалоидный рак (8123/3).

Лимфоэпителиоподобный рак (8082/3).

Светлоклеточный рак (8310/3).

Крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом (8014/3).

5. Аденоплоскоклеточный рак (8560/3).

6. Саркомоподобный рак.

Плеоморфный рак.

Веретенноклеточный рак.

Гигантоклеточный рак.

Карциносаркома.

Бластома легкого.

7. Карциноидная опухоль (8240/3).

Типичный карциноид (8240/3).

Атипичный карциноид (8249/3).

8. Рак бронхиальных желез.

Мукоэпидермоидный рак (8430/3).

Аденокистозный рак (8200/3).

2.3. Международная классификация рака легкого по стадиям и системе TNM (2002)

T – размер и локализация первичной опухоли

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли, наличие которой доказана только на основании выявления клеток рака в мокроте.

T_{is} – внутриэпителиальный (преинвазивный) рак (carcinoma in situ);

T₁ – микроинвазивный рак или опухоль сегментарного, долевого бронха, или опухоль < 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без вовлечения последней;

T₂ – периферическая опухоль > 3 см в наибольшем измерении или прорастающая в висцеральную плевру, а также центральный рак с поражением главного бронха дистальнее 2 см от киля бифуркации трахеи (*carina trachealis*), или сопровождающаяся ателектазом не всего легкого;

T₃ – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевру, перикард; или опухоль поражающая главный бронх проксимальнее 2 см. от киля бифуркации трахеи, но без вовлечения последнего, или опухоль с ателектазом всего легкого;

T₄ – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на сердце (миокард), магистральные сосуды (аорта, общий ствол легочной артерии, верхняя полая вена), трахею, пищевод, тела позвонков, клетчатку и структуры средостения; или опухоль любого размера и локализации в сочетании со злокачественным плевральным (перикардальным) выпотом, а также наличие дополнительного очага (отсев, метастаз) в той же доле на стороне поражения.

N состояние регионарных лимфатических узлов

N_x – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N₀ – нет метастазов во внутригрудных лимфатических узлах;

N₁ – метастатическое поражение ипсилатеральных пульмональных, бронхопульмональных и/или лимфатических узлов корня легкого, включая их вовлечение путем непосредственного распространения первичной опухоли;

N₂ – метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов;

N₃ – поражение надключичных, контралатеральных средостенных или корневых лимфатических узлов.

M отдаленные метастазы

M_x – отдаленные метастазы не могут быть оценены;

M₀ – нет отдаленных метастазов;

M₁ – имеются отдаленные метастазы, включая узел в другой доле легкого на стороне поражения.

Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (M) применяют дополненную градацию:

PUL – легкое

PER - брюшная полость

MAR - костный мозг

BRA - головной мозг

OSS – кости

SKI – кожа

PLE – плевра

LYM - лимфатические узлы

ADP – почки

SADP- надпочечники

HEP – печень

OTH – другие

При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM ставиться критерий «с», а при постхирургической (патогистологическая классификация) – критерий «р». Требования к определению категории pT,pN,pM аналогичны таковым при категории cT,cN,cM. Символ N может быть оценен при исследовании не менее шести лимфатических узлов, три из которых средостенные, из них один – бифуркационный.

В 2009 г сформулирована и опубликована новая классификация (седьмого пересмотра). Глобальным изменениям подверглись критерии символов T и M, а также группировка по стадиям. Так, первичная опухоль T₁, имея ранее отличительный критерий диаметр опухолевого узла в 3 см без вовлечения висцеральной плевры или опухолевое поражение сегментарного, долевого бронха, ныне дополнительно подразделена на T_{1a} и T_{1b}, с установлением границ размера менее и более 2 см соответственно. Символ T₂, как и ранее, означает поражение главного бронха дистальнее 2 см от гребня карины, распространение на висцеральную плевру, а также ателектаз или обтурационный пневмонит не всего легкого. Однако размер опухолевого узла более 3 см рекомендовано делить на T_{2a} (от 3 до 5 см) и T_{2b} (от 5 до 7 см). Символ T₃ следует применять при новообразовании > 7 см, распространении опухоли на грудную стенку, диафрагму, перикард, медиастинальную плевру, диафрагмальный нерв, главный бронх (<2 см от карины, но без поражения кля), отдельном опухолевом очаге (отсеке) в той же доле, а также ателектазе или обтурационном пневмоните всего легкого. В меньшей степени изменен критерий T₄: исключены «специфический (опухолевый) плеврит и перикардит», но введен отдельно расположенный узел в другой доле легкого на стороне поражения.

Символ M₁ подразделен на M_{1a} и M_{1b}: в первую категорию вошли метастатические очаги по плевре, специфический плеврит, перикардит и отдельный опухолевый узел в другом легком, во вторую – метастазы в других органах.

С учетом сочетания символов, характеризующих распространенность процесса (T, N, M) формируется стадия рака легкого. В результате внесенных изменений в критерии TNM Международной классификации седьмого пересмотра группировка по стадиям скорректирована (табл. 1).

Седьмая редакция Международной классификации предусматривает определение стадии не только для немелкоклеточного рака легкого, но и мелкоклеточного рака, а также карциноида.

Клинические проявления

Выраженность клинической симптоматики при раке легкого зависит от клинико-анатомической формы новообразования, его гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани.

Таблица 1. Международная классификация по системе TNM по стадиям.

Символ		N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
Т и М по классификации		Стадия согласно классификации 2009г (2002г)			
шестого пересмотра (2002 г)	седьмого пересмотра (2009г)				
T ₁ (≤ 2 см)	T _{1a}	IA	IIA	IIIA	IIIB
T ₁ (>2, <3 см)	T _{1b}	IA	IIA	IIIA	IIIB
T ₂ (>3, <5 см)	T _{2a}	IB	IIA (IIB)	IIIA	IIIB
T ₂ (>5, <7 см)	T _{2b}	IIA (IIB)	IIB	IIIA	IIIB
T ₂ (>7 см)	T ₃	IA (IB)	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB
T ₃ (инвазия в перикард, диафрагму, грудную стенку)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB

T ₄ (дополнительный узел в той же доле)		IIВ (IIIВ)	IIIА (IIIВ)	IIIА (IIIВ)	IIIВ
T ₄ (врастание в пищевод, трахею, позвонки, аорту, предсердие и т.д.)	T ₄	IIIА (IIIВ)	IIIА (IIIВ)	IIIВ	IIIВ
M ₁ (отсев в другой доле ипсилатерального легкого)		IIIА (IV)	IIIА (IV)	IIIВ (IV)	IIIВ (IV)
T ₄ (опухолевый плеврит, перикардит)	M _{1a}	IV (IIIВ)	IV (IIIВ)	IV (IIIВ)	IV (IIIВ)
M ₁ (отсев в контралатеральном легком)		IV	IV	IV	IV
M ₁ (отдаленные метастазы)	M _{1b}	IV	IV	IV	IV

Кашель при центральном раке легкого у большинства больных сухой, временами надсадный. С нарастанием обтурации бронха кашель может сопровождаться мокротой слизистого или слизисто-гнояного характера.

Кровохарканье может проявляться в виде прожилок алой крови в мокроте.

Одышка выражена тем ярче, чем крупнее просвет поражённого бронха при центральном раке, или зависит от размера периферической опухоли, т.е. степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных венозных стволов, бронхов и трахеи.

Боль в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения может быть обусловлена локализацией новообразования в плевральной зоне лёгкого, особенно при прорастании плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектаза лёгкого с признаками обтурационного пневмонита.

Перечисленные симптомы и синдромы не патогномичны для рака лёгкого и могут иметь место при неопухоловой лёгочной и общесоматической внелёгочной патологии. Так, например, кровохарканье может наблюдаться при туберкулёзе лёгкого и декомпенсированной

кардиальной патологии; одышка — при хронических обструктивных заболеваниях лёгких; боли в грудной клетке — при воспалительных плевритах, радикулитах, межрёберной невралгии; кашель — при простудных, вирусных инфекциях, туберкулёзе и гнойных процессах в лёгких; симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

У некоторых пациентов можно выявить паранеопластические синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдром секреции адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина). Рак лёгкого может сопровождаться тромбозом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями. Нередко проявляется остеоартропатией (синдром Мари–Бамбергера), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей («барабанные палочки»). При периферическом раке верхушки лёгкого возможно появление синдрома Бернара–Горнера (птоз, миоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы.

Диагностика

Рентгенологическая диагностика

Решающее значение в рентгенологической диагностике центрального рака лёгкого имеют проявления стеноза бронха (сегментарного или долевого): экспираторная эмфизема, гиповентиляция, ателектаз, отчётливо видимые на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях. Эти симптомы раньше обнаруживают при эндобронхиальном росте опухоли. При экзобронхиальном росте опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла и лишь по достижении им определённых размеров, при сдавлении или прорастании бронха рентгенологически проявляются нарушения бронхиальной проходимости. Томография, особенно в специальных проекциях, позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяжённость поражения), характере и степени распространения опухоли на лёгочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плевра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы).

Рентгенологическую диагностику периферического рака лёгкого у абсолютного большинства больных начинают с анализа патологических изменений, ранее обнаруженных на флюорограммах. Распространённое мнение о преимущественно шаровидной форме периферического рака лёгкого относится к опухолям, диаметр которых превышает 3–4 см. Опухоль диаметром до 2 см чаще представляет собой полигональную тень в лёгочной паренхиме с неодинаковыми по протяжённости сторонами и напоминает звёздчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечёткость, как бы размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация окружающей лёгочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости (*corona maligna*). Полицикличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм рака, что, вероятно, обуславливает их быстрый рост и высокие инвазивные свойства.

Компьютерная томография органов грудной клетки

Метод КТ является основным в первичной диагностике местной распространённости опухолевого процесса в грудной клетке, при динамическом наблюдении после хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения. Это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, позволяющего на ранних этапах выявить семиотические признаки злокачественности. Современные возможности КТ позволяют не только диагностировать центральный рак до появления симптомов нарушения вентиляции лёгочной ткани, но выявлять начальные его формы, включая перибронхиально (разветвленная, узловая) растущие опухоли. Информативность КТ в первичной диагностике центрального рака лёгкого сопоставима с таковой при фибробронхоскопии, превышая последнюю при перибронхиальном росте опухоли. Применение методики внутривенного болюсного контрастного исследования позволяет улучшить результативность КТ диагностики. Наиболее характерной КТ–картиной периферического рака лёгкого до 3 см в диаметре при стандартной методике исследования являются: образование шаровидной или овоидной формы со спикурообразными либо мелкобугристыми контурами, преимущественно однородной структуры. Симптом «лимфогенной дорожки» к корню или плевре, чаще характерный для рака лёгкого, определяется не во всех наблюдениях. Реакция висцеральной плевры над периферическим узлом – «пупковидное втяжение плевры», являющийся относительным симптомом первичного рака лёгкого, выявляется только у трети больных. По мере увеличения размеров опухоли (свыше 3 см.) чаще выявляют неправильно округлую или многоузловую форму новообразования, появляются крупнобугристые очертания и неоднородность структуры за счет участков некроза или распада.

Фибробронхоскопия

Бронхологическое исследование относят к основным и обязательным методам диагностики рака легкого. Оно позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и произвести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биопсия, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева) для цитологического изучения, т.е./ морфологически подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли. В последние годы все шире используются диагностические аппараты, заключающие в себя возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флюоресцентной эндоскопии. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считается флюоресцентная эндоскопия, основанная на эффекте аутофлюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов.

ПЭТ

Благодаря высокой результативности радиоизотопной диагностики успешно решаются следующие практически важные задачи: визуализация первичного опухолевого очага, обнаружение регионарных метастазов, обнаружение отдаленных метастазов; оценка эффективности лечения; выявление рецидивов заболевания. Недостатки метода (отсутствие возможности четкого отображения анатомических структур, пространственного взаимоотношения выявляемых изменений с окружающими тканями) хорошо компенсируются совмещением с одновременным КТ–исследованием.

Радионуклидная диагностика костей скелета

Метод позволяет выявить дегенеративные и опухолевые поражения костей скелета. Выполняется по показаниям, особенно при подозрении (наличии жалоб на оссалгии) на метастатическое поражение костей. Выявление очагов гиперфиксации радиофармпрепарата в костях предполагает проведение уточняющей диагностики с использованием рентгенографии, КТ или МРТ. Является обязательным методом оценки распространенности при МРЛ.

УЗИ

Главная задача ультразвуковой диагностики при злокачественных опухолях легких – выявление лимфогенных и гематогенных отдаленных метастазов в органах брюшной полости, забрюшинного пространства и лимфатических узлах надключичной, шейной и аксиллярных областей.

Трансторакальная и чрезкожная пункция, трансбронхиальная или транспищеводная тонкоигольная пункция/биопсия.

Под рентгенологическим, компьютерно-томографическим, ультразвуковым и эндоскопическим контролем производят пункцию выявленных изменений (периферического рака, увеличенных надключичных, медиастинальных, шейных, аксиллярных, забрюшинных лимфатических узлов или объемных образований мягких тканей) с целью подтверждения диагноза путем последующего морфологического исследования. При выявлении плеврита производят торакоцентез, по возможности (состоянию больного) полностью эвакуируют жидкость (при необходимости дренируют плевральную полость) и морфологически ее исследуют.

Биопсия прескаленных лимфатических узлов

С целью определения состояния увеличенных надключичных, нижних шейных лимфатических узлов помимо пункции при необходимости (отрицательный результат, необходимость морфологического и иммуногистохимического типирования изменений) выполняют их биопсию.

Медиастиноскопия

Для дифференциальной диагностики лимфаденопатии средостения и при невозможности использования менее инвазивных методов выполняют медиастиноскопию. Чаще биопсируют группы претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, реже - субортальных и бифуркационных.

Диагностическая видеоторакоскопия и торакотомия

Диагностические операции в большей степени показаны пациентам с периферическими шаровидными образованиями в легком, когда совокупность результатов перечисленных ранее методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. После интраоперационной ревизии и срочной морфологической диагностики в зависимости от клинической ситуации операцию завершают адекватным объемом удаления легочной ткани, а при злокачественном процессе дополняют медиастинальной лимфаденэктомией. Показания к диагностической видеоторакоскопии: экссудативный плеврит неясной этиологии; первичные опухоли плевры; необходимость определения стадии рака легкого; метастазы опухоли в легком и по плевре; диссеминированные заболевания легких; злокачественные опухоли средостения; лимфаденопатия средостения.

Определение опухолевых маркеров

Опухолевые маркеры могут помочь в дифференциальной диагностике и оценке эффективности проводимого лечения. При раке легкого, в зависимости от его гистологической структуры, возможно определение следующих маркеров: нейронспецифическая энолаза (НСЕ) и раково-

эмбриональный антиген (РЭА) при мелкоклеточном; цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1), маркер плоскоклеточного рака (SCC), РЭА при плоскоклеточном; РЭА, CYFRA 21-1, СА-125 при аденокарциноме; CYFRA 21-1, SCC, РЭА при крупноклеточном раке.

Дополнительные исследования

Определение группы крови

Исследование крови на резус-фактор

Определение антител к *Treponema pallidum*

Определение антигена HBsAg

Определение антител к вирусу гепатита С

Определение антител к ВИЧ

Анализ крови общий

Анализ мочи общий

Кислотно-щелочное состояние крови

Биохимический анализ крови

Коагулограмма

Исследование функции внешнего дыхания

Электрокардиография

Эхокардиография (до операции, при сопутствующей кардиальной патологии)

Пункция костного мозга (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга, анемии неясного генеза)

УЗДГ вен нижних конечностей (у больных старше 60 лет перед операцией, при варикозной болезни)

КТ органов брюшной полости (для уточнения изменений, выявленных при УЗИ).

КТ/МРТ головного мозга с контрастным усилением (местно-распространенный и метастатический процесс)

Эхокардиография (по показаниям с учетом, возраста, анамнеза, данных ЭКГ)

Эзофагогастродуоденоскопия (при жалобах или язвенном анамнезе)

Иммуногистохимическое, иммуноцитохимическое исследование образцов опухолевой ткани для уточнения органопринадлежности и гистогенеза опухоли (ТТF1, СК7, P63, P40)

Молекулярно-генетические исследования образцов опухолевой ткани (гистологический тип: аденокарцинома) для выявления специфических активирующих мутаций *EGFR* и транслокации *ALK*.

Рекомендации по обследованию больных с подозрением на рак легкого

С учетом жалоб, анамнеза курения и указаний на хронические и профессиональные заболевания легких, данных флюорографического профилактического исследования при подозрении на рак легкого необходимо выполнить компьютерно-томографическую диагностику [А, I].

При клиническом и рентгенологическом подозрении на злокачественную опухоль легкого диагноз должен быть верифицирован любым из доступных методов [А, III].

Пациентам с подозрением на рак легкого при наличии плеврита необходимо выполнить торакоцентез с цитологическим и/или иммуноцитохимическим исследованием полученной плевральной жидкости [В, II].

Если при исследовании плевральной жидкости нет подтверждения диагноза, а подозрение на поражение плевры при раке легкого по данным лучевых методов исследования велико необходимо выполнить торакоскопию с биопсией измененной плевры [В, III].

У больных с клиническим или рентгенологическим подозрением на рак легкого при выявлении экстраторакального новообразования (в мягких тканях, печени, надпочечнике) или увеличенных периферических лимфатических узлов необходимо выполнить пункционную или тотальную их биопсию [В, III].

При центральном раке легкого необходимо выполнить цитологическое исследование мокроты [В, II].

При рентгенологическом подозрении на рак легкого показана фибробронхоскопия (ФБС) для определения уровня и границ поражения, взятия материала для морфологического исследования [А, I].

При периферическом раке легкого верификация процесса должна быть получена путем биопсии из дистальных отделов сегментарного бронха при фибробронхоскопии или трансторакальной пункции [В, II].

При увеличенных лимфатических узлах средостения с целью получения материала для морфологического исследования, уточнения характера изменений увеличенных лимфоузлов средостения показана трансбронхиальная и/или трансэзофагеальная пункция (при возможности с ультразвукографией) или медиастиноскопия [С, III].

При рентгенологическом подозрении на периферический рак легкого без увеличенных внутригрудных лимфатических узлов и при невозможности получения верификации процесса всеми малоинвазивными методами показана диагностическая видеоторакоскопия или с биопсией (тотальной или пункционной) новообразования, срочным интраоперационным морфологическим исследованием. В случае подтверждения злокачественной опухоли показано выполнение радикальной операции [В, III].

Диагностическая торакотомия возможна в крайнем случае при неинформативности менее инвазивных методов.

Лечение больных немелкоклеточным легкого

Хирургическое лечение больных раком легкого подразумевает удаление органа (пневмонэктомия) или его анатомическую (билобэктомия, лобэктомия, сегментэктомия) и неанатомическую (сублобарную) резекцию с очагом болезни, внутрилегочными, корневыми и средостенными лимфатическими узлами.

Медиастинальная лимфодиссекция (удаление клетчатки с лимфатическими узлами регионарных зон) является обязательным этапом операции независимо от объема удаляемой легочной ткани [А]. Смыслом медиастинальной лимфодиссекции является превентивное удаление клетчатки и лимфоузлов средостения. Операция должна выполняться острым путем

Стандартным объемом операции на лимфатических путях средостения следует считать систематическую медиастинальную ипсилатеральную лимфодиссекцию выполняемую вне зависимости от объема удаления легочной паренхимы и величины лимфатических лимфоузлов.

В процессе операции справа – широко открывается правый отдел средостения чему помогает перевязка дуги непарной вены, обнажается правая и передняя поверхности трахеи (в том числе в области бифуркации трахеи с визуализацией левого главного бронха); для этого верхняя полая вена отводится кнутри. Верхней границей является обнаженный брахиоцефалический ствол аорты, левой – правая полуокружность восходящей аорты. Нижней – трахеобронхиальный угол. Следует сохранить основной ствол н. вагус. Обязательно удаляется клетчатка переднего средостения с визуализацией проксимального отдела левой брахиоцефалической вены.

Операция слева подразумевает удаление парааортальных, субаортальных, левых нижних паратрахеальных лимфоузлов, обнажение верхней полуокружности аорты и удалением клетчатки по ходу начальных отделов общей сонной и подключичной артерий. Обязательна перевязка (пересечение) Баталовой связки, что позволяет удалить претрахеальные лимфоузлы, выполнить частичную ревизию правой паратрахеальной области. В объем этой операции входит широкое рассечение медиастинальной плевры и удаление клетчатки переднего средостения с визуализацией на протяжении левой брахиоцефалической вены.

Независимо от стороны операции удаляются бифуркационные, паразофагеальные и узлы легочной связки соответствующих сторон.

Расширенная медиастинальная лимфодиссекция (систематическая), т.е. увеличение объема больше описанного (стандартного), подразумевает использование трансстернального доступа с удалением паратрахеальной клетчатки справа и слева, в том числе – выше слияния правой и левой брахиоцефалических вен и надключичных областей. Такая операция не может быть рекомендована к широкому применению в практике и целесообразность ее использовании требует специального обсуждения [А, I].

По характеру выполнения операции подразделяют на радикальные и паллиативные.

Под радикальной операцией (R0) подразумевают онкологически обоснованное удаление пораженного органа или его резекцию в пределах здоровых тканей с клетчаткой и лимфатическими узлами зон регионарного метастазирования, включая средостенные. Радикальность вмешательства обязательно подтверждают результатами срочного (интраоперационного) и планового морфологического исследований тканей по краю резекции.

Операцию считают паллиативной при микроскопическом (R1) выявлении опухолевых клеток по линии резекции бронха, сосудов, легочной ткани, дополнительно резецированных структур и органов, а также визуальной (R2) определяемой опухоли в оставшейся части легкого, на органах и структурах средостения, плевре, при опухолевом плеврите или перикардите, неполном удалении метастатических внутригрудных лимфатических узлов.

Рекомендации по объему хирургического лечения

Минимальным онкологически обоснованным объемом операции рекомендовано считать лобэктомию, билобэктомию или пневмонэктомию с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией [А, I].

При периферических опухолях до 1,5 см. и низких функциональных кардио-респираторных резервах возможно выполнение анатомической сегментэктомии [В, II].

Сублобарные резекции (атипичная резекция, сегментэктомия) сопряжены с увеличением частоты местного рецидива и ухудшением отдаленных результатов на 5-10% [В, III].

3.2. Комбинированное и комплексное лечение – различные варианты сочетания радикальной операции и консервативных методов противоопухолевого лечения.

Рекомендации к применению хирургического лечения как самостоятельного метода или компонента комбинированного и комплексного.

Больные немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) 0-IIIА клинической стадии считаются операбельными с учетом функциональных показателей [В]. При полноценном предоперационном обследовании доля больных, признанных интраоперационно неоперабельными не превышает 5-10% [С].

Больные НМРЛ 0-II (N₀) стадии могут быть излечены хирургическим методом при условии соблюдения требований к радикальной операции [В].

Больным НМРЛ II (N₁) стадии показана адъювантная лекарственная противоопухолевая терапия [В]. Предоперационное противоопухолевое лечения у данной группы пациентов не показано [В].

Больные с клинической IIIА стадией считаются условно операбельными, их лечение должно быть комбинированным с применением химиотерапии [А] или лучевой терапии [С], возможно – комплексным (трехкомпонентного) [В].

Больные НМРЛ IIIВ (N₀₋₁) стадии считаются условно операбельными в плане комбинированного лечения [С].

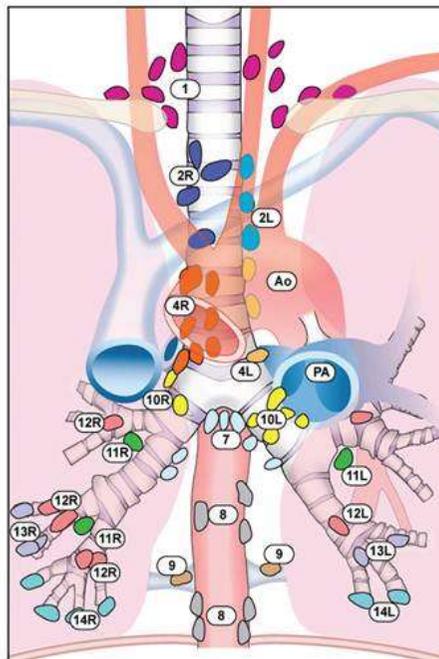
Больные НМРЛ IIIВ (N₂) стадии, обусловленной врастанием в клетчатку средостения, предсердие, адвентицию аорты считаются условно операбельными в плане комбинированного и комплексного лечения [D].

Больные НМРЛ IIIВ (N₃) и IV стадиями считаются неоперабельными [В].

Кроме индивидуализации применения хирургического лечения у больных с условно операбельными стадиями они могут быть оперированы в паллиативном варианте при наличии жизнеугрожающих осложнений опухоли – кровотечение, распад легкого, ателектаз с септическим воспалением и т.,п.

Наблюдение после радикального лечения при начальных стадиях НМРЛ

Наблюдение пациентов в удовлетворительном состоянии после радикального лечения НМРЛ следует проводить каждые 6 месяцев в течение первых двух лет, а затем ежегодно с оценкой физикального состояния, бронхоскопии УЗ исследования и выполнением компьютерной томографии.



НАДКЛЮЧИЧНАЯ ЗОНА

1 Нижние шейные, надключичные и лимфатические узлы над яремной вырезкой

ВЕРХНИЕ СРЕДОСТЕННЫЕ

ВЕРХНЯЯ ЗОНА

2R Верхние паратрахеальные (правые)
 2L Верхние паратрахеальные (левые)
 3a Превенозные
 3p Ретротрахеальные
 4R Нижние паратрахеальные (правые)
 4L Нижние паратрахеальные (левые)

АОРТАЛЬНЫЕ

АОРТОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ЗОНА

5 Подаортальные
 6 Парааортальные

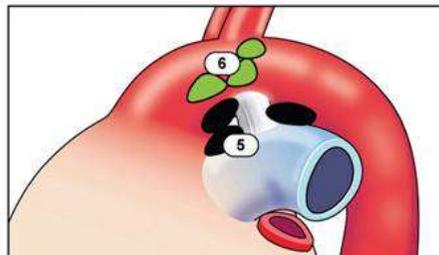
НИЖНИЕ СРЕДОСТЕННЫЕ

БИФУРКАЦИОННАЯ ЗОНА

7 Бифуркационные

НИЖНЯЯ ЗОНА

8 Параэзофагеальные
 9 Легочной связки



ВНУТРИЛЕГОЧНЫЕ

КОРНЕВАЯ/МЕЖДОЛЕВАЯ ЗОНА

10 Корневые
 11 Междолевые

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ЗОНА

12 Долевые
 13 Сегментарные
 14 Межсегментарные

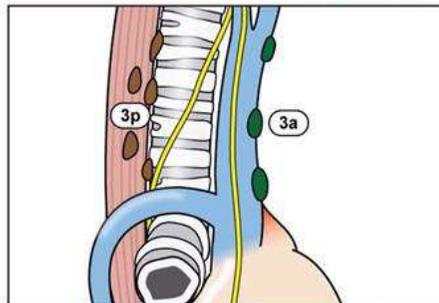


Рисунок 1. Регионарные лимфатические узлы по IASLC (2008 г.). не надо

Абсолютные онкологические противопоказания к операции на легком при злокачественных опухолях: морфологически подтвержденные метастазы в отдаленных лимфатических узлах (шейные, аксиллярные, надключичные) или внутренних органах и тканях (головной мозг, плевра, печень, почки, надпочечники и др.); обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в трахею, аорту, слизистую пищевода, дистальную треть противоположного главного бронха, верхнюю полую вену с образованием внутрисосудистого опухолевого тромба, особенно в ее интраперикардальном фрагменте; вовлечение в опухолевый процесс легочного ствола, правой плечеголовной, левой общей сонной и подключичной артерий; опухолевая инфильтрация клетчатки средостения; специфический плеврит, перикардит.

Лучевую терапию применяют как самостоятельное лечение, а также в сочетании с хирургическим или химиотерапевтическим методом. Облучение проводят дистанционно или контактно (брахитерапия).

Радикальную лучевую терапию проводят больным ранними стадиями НМРЛ при функциональной неоперабельности, высоком риске хирургических осложнений [В].

Адьювантную лучевую терапию больным НМРЛ 0-III (N₀) стадии после радикальных операций не применяют [А].

Неоадьювантная лучевая терапия (возможно в сочетании с химиотерапией) может быть применена у отобранных (опухоль верхушки легкого с синдромом Панкоста) больных НМРЛ III(N₀₋₁) [В].

Брахитерапию рассматривают как альтернативный вариант лечения при НМРЛ ограниченном слизистым и подслизистым слоем [D]

Лучевая терапия при нерадикальной операции (R₁) уменьшает риск рецидива [С].

Химиолучевая (одновременная) терапия увеличивает продолжительность жизни больных неоперабельным раком легкого (N_{2/3}) [А]

Паллиативная лучевая терапия рекомендуется для предупреждения или контроля симптомов заболевания (боль, кровотечение, обструкция).

Лучевая терапия на изолированные или ограниченные метастазы (например, головной мозг, надпочечники, легкие) может увеличивать продолжительность жизни ограниченной хорошо отобранной группе больных (удовлетворительное состояние, олигометастатический процесс).

Лекарственное противоопухолевое лечение больным немелкоклеточным раком легкого применяют в виде таргетной и/или химиотерапии.

Для оценки общего состояния пациента при определении показаний к лечению и назначении химиотерапии используют критерии ECOG (табл. 3).

Таблица 3. Оценка состояния больного. Не надо отдельно!!!

Значение	Описание ECOG
0	Способен осуществлять нормальную физическую деятельность без ограничений.
1	Ограничение на энергичную физическую деятельность, амбулаторное лечение, способен к несложной или малоподвижной деятельности, например: нетяжелая работа на дому, офисный работник.
2	Амбулаторное лечение, способен заботиться о себе, но не способен к какой бы то ни было трудовой деятельности, проводит более 50% времени вне постели.
3	Ограниченно способен заботиться о себе, но вынужден проводить в постели или сидя более 50% времени.
4	Полная недееспособность, полностью не способен заботиться о себе, полностью прикован к постели или стулу.
5	Смерть

3.5. Объемы лечения больных НМРЛ с учетом стадии СТАДИЯ 0 (TisN0M0) IA-B (T1-2N0M0), IIВ (T3N0M0)

Хирургическое лечение

Спектр рекомендованных операций:

Лобэктомия

- лобэктомия видеоторакоскопическая
- лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов (легочной артерии)

Билобэктомия

Пневмонэктомия

(при врастании опухоли в соседние структуры и органы, т.е. T3 операции носят комбинированный характер – производят резекцию перикарда, диафрагмы или структур грудной стенки)

Эндобронхоскопическое лечение

Эндобронхиальная лазерная термоабляция

Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция

Эндобронхиальная фотодинамическая терапия (ФДТ)

Рекомендации по хирургическому лечению больных НМРЛ 0 (TisN₀M₀), IA-B (T₁₋₂N₀M₀), IIВ (T₃N₀M₀) стадии.

Всем функционально операбельным больным НМРЛ 0-IIВ(N₀) стадией показано хирургическое лечение **[A]**.

Эндобронхоскопическое лечение применяют у больных начальным раком (TisN₀M₀), особенно при низких функциональных показателях и первично-множественном одностороннем или двустороннем раке **[C]**.

Торакоскопическая лобэктомия при НМРЛ I стадии не снижает степень радикальности (при соблюдении принципов хирургии в онкологии), сопровождается меньшей выраженностью болевого синдрома по сравнению с открытыми операциями и не уступает им в отдаленных результатах **[C]**.

Бронхопластические операции показаны в случаях поражения устья долевого бронха или эндобронхиальном распространении опухоли, что не позволяет выполнить обычную лобэктомию, а пневмоэктомия нежелательна в связи с низкими респираторными резервами больного **[B]**.

При врастании (подрастании) опухоли в диафрагму, перикард, структуры грудной стенки (IIВ (N₀) стадия) выполняют комбинированную операцию с резекцией соответствующей анатомической структуры [А].

Все объемы операций должны включать удаление корневых, ипсилатеральных верхних и нижних медиастинальных лимфатических узлов с окружающей клетчаткой (см. выше медиастинальная лимфаденэктомия), что позволяет правильно морфологически стадировать опухолевый процесс [В].

Наилучшие отдаленные результаты лечения при T₃ у больных с вовлечением грудной стенки [В].

Послеоперационная летальность не должна превышать 4 % после лобэктомии и 8 после пневмонэктомии [В].

Лучевая терапия (при функциональной неоперабельности или отказе пациента от операции)

Дистанционная лучевая терапия (предпочтительно – конформная 3D лучевая терапия)

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5 D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60-70 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Эндобронхиальная лучевая терапия

По индивидуальному плану

Химиотерапия

При НМРЛ IA-B стадии адьювантная химиотерапия не рекомендована [В]

Паллиативную химиотерапию (см. ниже) применяют как самостоятельный вариант лечения (при отсутствии противопоказаний) в случаях невозможного проведения хирургического или лучевого лечения [А].

СТАДИЯ II (T₁₋₂N₁M₀)

Комбинированное лечение

Хирургический компонент комбинированного лечения

Спектр рекомендованных операций:

Лобэктомия

- лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов (легочной артерии)

Билобэктомия

Пневмонэктомия

Химиотерапевтический компонент комбинированного лечения

Адьювантная химиотерапия (цисплатин-содержащие схемы) после радикальных операций в ранней стадии улучшает безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость в сравнении с наблюдением. Результаты сравнительного исследования (JBR.10) эффективности адьювантной химиотерапии (цисплатин + винорельбин) vs наблюдение показали, что продолжительность жизни (медиана) в группе адьювантного лечения достоверно лучше (94 мес), чем в группе наблюдения (73 мес); 5-летняя выживаемость – 69 и 45% соответственно (p=0,03).

Адьювантную химиотерапию начинают проводить после восстановления пациента (ECOG 0-1) от оперативного вмешательства (но не позднее 8 недель), включает 3-4 цикла лечения.

Для адьювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3 поколения или этопозида. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорельбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплоскоклеточном раке легкого оправдано применение режима пеметрексед+цисплатин. При противопоказаниях к применению цисплатина можно использовать Карбоплатин.

Режимы адьювантной и неоадьювантной химиотерапии НМРЛ

Цисплатин 75-80 мг/м² в/в в 1 день, винорельбин 25 – 30 мг/м² в/в в 1 и 8 дни 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения.

Цисплатин 75-80 мг/м² в/в в 1 день, гемцитабин 1250 мг/м² в/в в 1 и 8 дни 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения

Цисплатин 75-80 мг/м² в/в в 1 день, этопозид 100 мг/м² в/в в 1; 2 и 3 дни 28-дневного цикла; до 4 циклов лечения

Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1 день, пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1 и 8 дни 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения

Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1 день, доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1 день 21-дневного цикла; до 4 циклов лечения

Паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1-й день, карбоплатин AUC=6 в/в в 1-й день 21-дневного цикла, до 4 циклов лечения.

Лучевая терапия (при функциональной неоперабельности, отказе от операции, непереносимости/невозможности одновременной химиолучевой терапии)

Предпочтительно применение конформной 3D лучевой терапии

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 60-66Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Одновременная химиолучевая терапия, сочетающая конформную 3D лучевую терапию с химиотерапией (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, этопозид + цисплатин, винорельбин + цисплатин) возможна пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1). При ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов. Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако, более токсична. Планируемая суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации оправдано применение режима этопозид + цис/карбоплатин в еженедельном режиме. Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией.

Таблица 2

Режимы, часто применяемые в лечении III А-В стадии НМРЛ в комбинации с лучевой терапией.

Паклитаксел 50 мг/м ² 1,8,15 дни в/в + Карбоплатин АUC-2 1,8,15 дни в/в
Паклитаксел 50 мг/м ² 1,8,15 дни в/в + Цисплатин 25 мг/м ² 1,8,15 дни в/в
Этопозид 100 мг/м ² 1,8,15 дни в/в + Цисплатин 25 мг/м ² в 1,8,15 дни в/в

Этопозид 100 мг/м² 1,8,15 дни в/в + Карбоплатин АUC-2 1,8,15 дни в/в

Химиотерапия может применяться как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и\или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения. Принципы и варианты лечения см.ниже в разделе Лекарственное лечение больных IV стадией.

СТАДИЯ IIIA (T1-3N2M0, T3N1M0)

Комбинированное лечение

Хирургический компонент комбинированного лечения

Спектр рекомендованных операций:

Лобэктомия

Билобэктомия

Пневмонэктомия

(при врастании опухоли в соседние структуры и органы, т.е. T3, T4 операции носят комбинированный характер – производят резекцию пораженных органов и структур, по показаниям выполняют трахео-бронхопластические операции)

Химиотерапевтический компонент комбинированного лечения

Адьювантная химиотерапия (цисплатин-содержащие схемы) после радикальных операций улучшает безрецидивную (39 vs 34 %) и общую 5-летнюю (45 vs 40%) выживаемость в сравнении с наблюдением. Мета-анализ (LACE) 4584 случаев наблюдения после радикальной операции (pT1-3N1-2M0) свидетельствует об увеличении 5–летней выживаемости (абсолютная выгода – 5,4%) при использовании цисплатин-содержащих режимов.

Адьювантную химиотерапию начинают проводить после восстановления пациента (ECOG 0-1) от оперативного вмешательства (но не позднее 8 недель), включает 3-4 цикла лечения.

Для адъювантной химиотерапии могут быть использованы любые платиносодержащие комбинации с включением химиопрепаратов 3 поколения или этопозиды. Наиболее изученными и часто применяемыми комбинациями являются сочетания винорельбина и цисплатина, гемцитабина и цисплатина, паклитаксела и карбоплатина. При неплоскоклеточном раке легкого оправдано применение режима пеметрексед+цисплатин. При противопоказаниях к применению цисплатина можно использовать Карбоплатин. Дозовые режимы см выше.

Неoadъювантная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов с ШАН2–стадией болезни в качестве этапа комбинированного лечения.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения). Принципы и варианты лечения см. ниже в разделе Лекарственное лечение больных IV стадией рака легкого.

Лучевой компонент комбинированного лечения (после радикальной операции)

Послеоперационную лучевую терапию поводят на зоны регионарных лимфатических узлов:

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 40-45Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Лучевая терапия

(при нерадикальной операции, функциональной неоперабельности или отказе от хирургического лечения)

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 70 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Одновременная химиолучевая терапия, сочетающая конформную 3D лучевую терапию с химиотерапией (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, этопозид + цисплатин, винорельбин + цисплатин) возможна пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-

1). При ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов. Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако, более токсична. Планируемая суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозиды и цис/карбоплатина в еженедельном режиме. Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией. Возможные варианты химиотерапии см таблица 4.

Неoadьювантная или предоперационная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов в качестве этапа комбинированного лечения. Применяемые режимы химиотерапии: см Лекарственное лечение больных IV стадией рака легкого.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и\или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения). Принципы и варианты лечения см.ниже в разделе Лекарственное лечение больных IV стадией рака легкого.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и\или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения). Принципы и варианты лечения см.ниже в разделе Лекарственное лечение больных IV стадией рака легкого.

СТАДИЯ IIIВ (T4N0-1M0)

Комбинированное лечение

Лучевой компонент

Предоперационная лучевая терапия (опухоль верхушки легкого, Панкоста) возможна в рамках клинических исследований.

Первичная опухоль

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 70 Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Послеоперационная лучевая терапия возможна в рамках клинических исследований

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (R-графия, КТ, 2D-2,5 D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-45 Гр (КТ или МРТ, 3D*)

Неoadьювантная или предоперационная химиотерапия может рассматриваться у отдельных пациентов в качестве этапа комбинированного лечения. Применяемые режимы химиотерапии: см. Лекарственное лечение больных IV стадией рака легкого.

Химиотерапия (как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после радикального лечения). Принципы и варианты лечения см. ниже в разделе Лекарственное лечение больных IV стадией рака легкого.

Хирургический компонент (радикальная операция)

Комбинированная пневмонэктомия (с резекцией грудной стенки, позвонков, магистральных сосудов, предсердия, бифуркации трахеи)

Комбинированная лоб- или билобэктомия

Эндоскопическое лечение с паллиативной или гемостатической целью

Эндоскопическая электрокоагуляция

Эндоскопическая лазерная термоабляция

Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция опухоли

Фотодинамическая терапия

Эндоскопическое стентирование трахеи, главных бронхов, бифуркации

Рекомендации

Больные с опухолями, распространяющимися на ткани верхней апертуры и/или позвонки, подлежат тщательному отбору на хирургическое лечение в комбинации с лучевой и химиотерапией. «В»

Химиолучевая терапия (при нерадикальной операции), сочетающая одновременно конформную 3D лучевую терапию с химиотерапией (паклитаксел + карбоплатин, пеметрексед + цисплатин, этопозид + цисплатин, винорельбин + цисплатин) возможна пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1), улучшает выживаемость больных в сравнении с только лучевой терапией. Конвенциональная лучевая терапия в составе одновременной химиолучевой терапии сопряжена с высокой частотой ранних (эзофагиты, пневмониты) и поздних осложнений лечения (стриктуры пищевода, лучевой пневмонит и легочный фиброз). Индукционная (до химиолучевого), или консолидирующая (после химиолучевого лечения) химиотерапия не улучшает результатов одновременной химиолучевой терапии. При ECOG 2 предпочтительнее последовательное использование двух методов. Одновременная химиолучевая терапия дает лучшие результаты по сравнению с последовательной, однако, более токсична. Планируемая суммарная очаговая доза должна быть не менее 60 Гр.

Оптимальный объем химиотерапии в составе химиолучевой терапии – еженедельное введение паклитаксела и цис/карбоплатина. При невозможности использовать эти комбинации возможно применение комбинации этопозид и цис/карбоплатина в еженедельном режиме. Возможно применение стандартной химиотерапии (паклитаксел + карбоплатин 1 раз в 3 недели, пеметрексед + цисплатин 1 раз в 3 недели) одновременно с лучевой терапией. Возможные варианты химиотерапии см. таблица 4.

Химиотерапия - применяется как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому и/или лучевому лечению, при прогрессировании опухолевого процесса после лучевой терапии). Принципы и варианты лечения см. ниже в разделе Лекарственное лечение больных IV стадией.

Лучевая терапия в самостоятельном плане (у функционально неоперабельных больных или отказе от операции и невозможности проведения одновременного химиолучевого лечения)

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60-70 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Брахитерапия (по индивидуальному плану)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-56 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-56Гр (КТ или МРТ, 3D*)

СТАДИЯ IIIВ (Т4N2M0, Т любое N3M0)

Химиолучевая терапия имеет достоверные преимущества (увеличение продолжительности жизни) в сравнении с только лучевым лечением.

Принципы современного химиолучевого лечения см. выше.

Лучевая терапия в самостоятельном плане (у функционально неоперабельных больных или отказе от операции и невозможности проведения одновременного химиолучевого лечения) (не проводится при наличии плеврального или перикардального выпота)

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60–70Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-60 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 40-60 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Эндоскопическое лечение с паллиативной или гемостатической целью

Эндоскопическая электрокоагуляция

Эндоскопическая лазерная термоабляция

Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция опухоли

Фотодинамическая терапия

Эндоскопическое стентирование трахеи, главных бронхов, бифуркации

СТАДИЯ IV (ТлюбоеNлюбоеM1)

Лекарственное лечение больных IV стадией

Гистологический вариант опухоли и молекулярно-генетические характеристики являются важными факторами при выборе варианта лечения.

Химиотерапия первой линии

Лечение больных IV стадией немелкоклеточного рака легкого следует расценивать только как паллиативное. Двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, таксанами, и пеметрекседом увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и эффективно контролируют симптомы болезни. [IA].

Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированном исследовании показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином [IB].

Неплатиновые комбинации могут быть использованы в том случае, если назначение производных платины противопоказано.

Бевацизумаб (только неплоскоклеточный рак), назначенный больным в удовлетворительном состоянии в сочетании с химиотерапией применяется до прогрессирования процесса.

У пациентов с наличием мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в 19 и/или 21 экзонах в качестве терапии первой линии следует рассматривать ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб). При отсутствии активирующей мутаций/транслокаций молекулярно-направленная терапия (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) не показана.

У пациентов с транслокацией гена ALK (метод диагностики – FISH, ИГХ, RT-PCR) в качестве 1 линии лечения показан кризотиниб.

Молекулярно-направленная терапия может быть назначена ослабленным больным (ECOG 3-4).

Для пожилых пациентов или больных с ECOG 2, рекомендовано использование монотерапии одним из препаратов (винорельбин, пеметрексед, гемцитабин).

У пациентов с контролем роста опухоли (стабилизация, полная или частичная регрессия) проводится 4-6 курсов химиотерапии с последующим динамическим наблюдением (обследование каждые 2 месяца).

Оценка эффективности лечения проводится каждые 2-3 курса химиотерапии.

В случае метастатического поражения костей (литического и смешанного характера) назначаются бисфосфонаты, при угрозе перелома либо с обезболивающей целью проводится паллиативная лучевая терапия

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может использоваться поддерживающая терапия до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности

Оптимальный объем химиотерапии

Лечение назначается с учетом предиктивных и прогностических факторов. У больных с неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе определяются мутации EGFR и транслокации ALK. При наличии мутации EGFR больным в первой линии назначают ингибиторы тирозинкиназы EGFR – эрлотиниб или гефитиниб. При наличии транслокации ALK больным (предпочтительно в первой линии) назначают кризотиниб. Если мутации не обнаружены, проводится химиотерапия, предпочтителен режим пеметрексед + цисплатин или паклитаксел + карбоплатин с или без бевацизумаба.

Молекулярно-направленная (таргетная) терапия должна продолжаться непрерывно до появления признаков прогрессирования процесса. Однако, при локальном прогрессировании в головном мозге оправдано и возможно продолжение лечения ингибиторами тирозинкиназ с одновременной лучевой терапией (в т.ч. стереотаксической лучевой терапией или радиохирургией) или в сочетании с оперативным удалением солитарного очага.

Поддерживающая терапия

У пациентов с достигнутой на фоне лечения стабилизацией или регрессией заболевания может быть назначена поддерживающая терапия пеметрекседом или эрлотинибом. В качестве поддерживающей терапии может быть выбран бевацизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с пеметрекседом или гемцитабином в том случае, если данные препараты входили в схему лечения.

Таблица 3. Активные режимы химиотерапии НМРЛ

Этопозид 120 мг/м ² в 1-3 дни в/в Цисплатин 80 мг/м ² в 1 день в/в Каждые 3 недели
Винорельбин 25 мг/м ² 1 и 8 дни в/в Цисплатин 80 мг/м ² в 1 день в/в Каждые 3 недели

<p>Винорельбин 25 мг/м² 1; 8; 15 дни в/в</p> <p>Каждые 4 недели</p>
<p>Этопозид 100 мг/м² в 1-3 дни в/в</p> <p>Карбоплатин AUC-5 в 1 день в/в</p> <p>Каждые 3 недели</p>
<p>Паклитаксел 175 - 200 мг/м² в 1 день</p> <p>Карбоплатин AUC 5-6 1 день</p> <p>Каждые 3 недели</p>
<p>Гемцитабин 100-1250 мг/м² 1 и 8 дни</p> <p>Цисплатин 80 мг/м² 1 день</p> <p>Каждые 3 недели</p>
<p>Пеметрексед 500 мг/м² 1 день</p> <p>Цисплатин 75 мг/м²</p> <p>Каждые 3 недели</p>
<p>Паклитаксел 175 мг/м² 1 день</p> <p>Цисплатин 80 мг/м² 1 день</p> <p>Каждые 3 недели</p>
<p>Доцетаксел 75 мг/м² 1 день</p> <p>Каждые 3 недели</p>
<p>Пеметрексед 500 мг/м² 1 день</p> <p>Каждые 3 недели</p>
<p>Гемцитабин 1000 мг/м² 1 и 8 дни</p> <p>Карбоплатин AUC5 1 день</p>

Каждые 3 недели

Химиотерапия второй линии

Химиотерапия второй линии уменьшает симптоматику, обусловленную основным заболеванием, и увеличивает продолжительность жизни отдельных больных.

Вторая линия химиотерапии должна назначаться только при прогрессировании опухолевого процесса

Препараты, рекомендованные к применению:

доцетаксел,

пеметрексед (при неплоскоклеточном НМРЛ),

гемцитабин,

эрлотиниб (при мутации EGFR, если ранее не применялся),

гефитиниб (при мутации EGFR, если ранее не применялся)

афатиниб (при мутации EGFR, если ранее не применялся)

кризотиниб (при транслокации ALK, если ранее не применялся)

Возможно использование одной из платиновых комбинаций (при ECOG 0-1) в случае, если в первой линии лечения применялись ингибиторы тирозинкиназы EGFR или кризотиниб, и монотерапия гемцитабином или винорельбином (при ECOG 2).

У пациентов, получающих в первой линии ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб), в случае прогрессирования опухолевого процесса, сопровождающегося клиническими симптомами, возможно использование одной из платиновых комбинаций на фоне продолжения приема ингибиторов тирозинкиназ EGFR. При бессимптомном прогрессировании допустимо продолжение монотерапии ингибиторами тирозинкиназ EGFR.

Паллиативная лучевая терапия

Используется на любых этапах заболевания для локального контроля солитарных метастазов, для симптоматического лечения (болевого синдром, кровохаркание, обструкция).

Метастазы в головной мозг.

Частое проявление прогрессирования рака легкого, в основном, аденокарциномы (до 30%). При выявлении одиночных солитарных метастазов малого размера (менее 30 мм) возможно локальное лечение: оперативное удаление и/или лучевая терапия (на весь головной мозг РОД=2,5-3Гр, СОД=30) и/или стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургическое лечение. Симптомные метастазы в головной мозг могут быть показанием к нейрохирургическому лечению на первом этапе с последующей химиолучевой терапией. Высокие дозы глюкокортикоидов (дексаметазон до 24 мг/сутки) – обязательный компонент симптоматического лечения, направленного на уменьшение проявлений отека вещества мозга; при неэффективности глюкокортикоидов в рекомендованной дозе дальнейшее повышение дозы неэффективно – что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

При несимптомном метастатическом поражении вещества мозга лечение может быть начато с применения системной химиотерапии.

Развитие метастазов в головном мозге на фоне эффективной таргетной терапии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, кризотиниб) может свидетельствовать об особенностях фармакокинетики препаратов – плохой проницаемости через гематоэнцефалический барьер; целесообразно проведение лучевой терапии на головной мозг и продолжение таргетного лечения.

При метастатическом поражении костей, осложненным болевым синдромом и/или патологическим переломом рекомендовано длительное применение бисфосфонатов.

Лечение больных мелкоклеточным раком легкого

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования, материал для которого получен при биопсии из первичной опухоли или метастатического очага, возможна и цитологическая верификация диагноза.

Распространенность процесса

Стандартом обследования являются сбор анамнеза и физикальный осмотр, клинический и биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, надключичных, подмышечных л/узлов и забрюшинного пространства, КТ органов грудной клетки и головного мозга (желательно с в/в контрастированием), сцинтиграфия скелета.

По показаниям: цитологическое исследование костного мозга, МРТ головного мозга, ПЭТ.

Стадирование должно проводиться на основании TNM классификации (7-ое издание, 2009). Однако до настоящего времени широко используется стадирование МРЛ на две группы: «локализованный процесс» (не выходящий за пределы одной половины грудной клетки); «распространенный процесс» (с отдаленными метастазами).

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0

IIA	T1-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
	T4	N0-1	M0
IIB	T1-2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2-3	M0
IV	Любое	Любое	M1a M1b

Лечение локализованного МРЛ.

Комбинация химиотерапии и лучевой терапии является сегодня стандартом лечения локализованного МРЛ (ТНМ IIA–IIB стадии).

Одновременная химиолучевая терапия при локализованном МРЛ.

Схемы ПХТ, дозы, время введения препаратов определяются при совместном обсуждении больного химиотерапевтом и радиологом.

Исключаются больные с обширным поражением лимфатических узлов средостения, обеих корней легких, при наличии ателектазов, у больных со статусом ВОЗ (или по Карновскому) 2-3 степени.

Используются разовые дозы облучения 2-3 Гр, суммарно до 40 иГр. Далее локально на основные очаги (первичная опухоль и крупные – в средостении), подводится 2-3Гр, СОД до 60 иГр, за весь курс/

Последовательная химиотерапия и лучевая терапия локализованной формы МРЛ

На 1 этапе используется химиотерапия, 4-6 курсов, с оценкой эффекта по данным КТ после каждых двух курсов. Применяется у больных с обширным поражением лимфатических узлов средостения, обеих корней легких, при наличии ателектазов, у больных со статусом ВОЗ (или по Карновскому) 2-3 степени.

На 2 этапе проводится лучевая терапия в зависимости от эффекта ХТ, состояния больного. В объем облучения включается процесс, выявленный до ПХТ, 2-2,5 Гр, до СОД 40иГр. Далее объем сокращается до выявленного при контрольном КТ перед ЛТ, разовые дозы 2-2,5 Гр, до СОД за курс 60-64иГр при радикальном курсе или 50-56иГр – при паллиативном.

Лучевая терапия планируется по тем же правилам, которые указаны при характеристике химиолучевой терапии

При наличии метастазов в надключичных узлах облучение проводится одновременно с началом локо-региональной ЛТ, РД 2-3 Гр, СД до 56-60иГр

Конвенциональная лучевая терапия (планирование по 2Д) осуществляется с использованием разовой дозы 2-2,5Гр, нагрузка на легкие, сердце, спинной мозг оценивается по 1-3 поперечным КТ срезам.

Конформная лучевая терапия (планирование по 3Д) осуществляется с использованием разовой дозы 2,5–3 Гр, до СОД 56-64 иГр.

Нагрузка на легкие, сердце, спинной мозг, оценивается по гистограмме.

Предпочтительнее конформная лучевая терапия

Профилактическое облучение головного мозга (ПОМ).

Проводится большим МРЛ после оперативного лечения и после консервативной терапии при полном, частичном эффекте и стабилизации процесса в грудной клетке, оцененных по КТ. При прогрессировании ПОМ не проводится.

Перед облучением головного мозга, не позднее 3-4 недель, должно быть проведено МРТ–исследование, в крайнем случае – КТ с контрастированием. Только при отсутствии изменений любой природы в веществе головного мозга предлагается ПОМ. Согласие больного обязательно.

Облучают весь мозг с включением костей черепа, с двух боковых полей, с разворотом коллиматора вдоль основания черепа. РД 2-2,5 Гр, СОД 30-35 иГр.

ПОМ возможно проводить конвенциональным методом.

Лечение диссеминированного МРЛ (IV ст., опухоль, выходящая за пределы гемиторакса) – химиотерапия.

В зависимости от наличия симптомов локального поражения (симптомные МТС в головной мозг, синдром сдавления ВПВ, ателектаз лёгкого, поражение костей с болевым синдромом, признаки компрессии спинного мозга) – возможно присоединение паллиативной лучевой терапии.

Принципы химиотерапии:

МРЛ высоко чувствителен к цитостатикам и лучевой терапии.

МРЛ чувствителен к этопозиду, цисплатину, карбоплатину, паклитакселу, доцетакселу, топотекану, иринотекану, гемцитабину, циклофосфану, доксорубицину, винкристину.

Стандартом ХТ является сочетание этопозид 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 2-3 курса проводится контрольное обследование для оценки эффекта.

В случаях необходимости оказания «срочной» помощи больному с выраженными симптомами сдавления ВПВ, возможно применение схемы САУ в 1-й линии.

Таблица 4. 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	Циклофосфан 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 (для 2-3 линий)	
Этопозид	50 мг/м ² с 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.

При прогрессировании процесса используются схемы 2й линии (см. табл.). Обычно проводится не более 4 курсов.

В случаях необходимости оказания срочной помощи больному с выраженными симптомами сдавления ВПВ, возможно применение схемы САУ в 1 линии.

При метастатическом поражении костей рекомендовано применение бисфосфонатов.

При дальнейшем прогрессировании или плохой переносимости используются схемы резерва, а также паллиативная ЛТ.

При наличии метастазов в головном мозге возможно проведение 2-3 курсов ХТ по схеме ЕР или IP или проведение ЛТ на весь головной мозг в суммарной дозе 40–50 иГр (разовые дозы 2,5–3 Гр).

Морфологический диагноз
МРЛ

Первичное обследование

Стадия

Первичное Лечение

Мелкоклеточный 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

Т1-2, N0
Более чем Т1-2 N0-2M0 (в пределах гемиторакса)
(локализованная стадия)
Диссеминир

Лобэктомия с медиастиальной выборочной или систематической лимфодиссекцией
Статус ECOG 0-2
Статус ECOG 3-4 (обусловленный МРЛ)
Статус ECOG 3-4 (не в следствии МРЛ)
МРЛ-2

N0 → Адьювантная химиотерапия 4 курса
N+ → Адьювантная синхронная химиотерапия ± ЛТ средостения
Синхронная химиолучевая терапия
Химиотерапия + ЛТ
Индивидуализация лечения (ХТ, симптоматическая терапия)

исследование
мозга
ПЭТ/ПЭТ-КТ

костного

ованная
форма МРЛ

МРЛ-1

СТАДИЯ IV

ПЕРВИЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ



МРЛ-2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА
ПОСЛЕ
ПЕРВИЧНОЙ
ТЕРАПИИ

Рентгенография
органов грудной
полости,

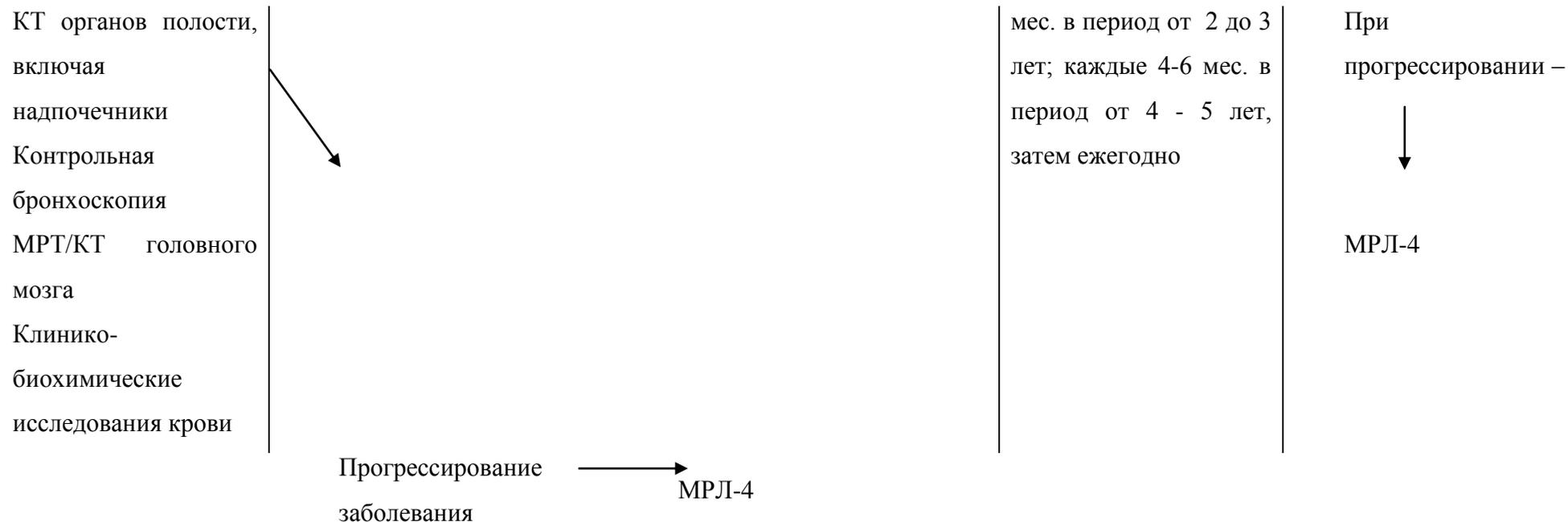
Полный эффект или
выраженный
частичный эффект

АДЬЮВАНТНАЯ
ТЕРАПИЯ

Профилактическое
облучение
головного мозга

НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение онколога
каждые 2-3 мес. в
течение 1-го года; 3-4



Наблюдение

В случае достижения полного или частичного эффекта с наличием остаточной опухоли менее 10 % от исходной – больного направляют на профилактическое облучение мозга с дальнейшим наблюдением онколога каждые 2-3 мес в течение 1 года, 3-4 мес в течение второго-третьего года, и 5-6 мес в период 4-5 годов, далее – ежегодно.

МРЛ-3

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПОСЛЕДУЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ

«Чувствительные формы» после
3 мес. от начала ХТ →

«Резистентные формы» до 3
мес. →

«Рефрактерная форма» →
прогрессирование болезни во
время лечения →

Повторение 2-3 курсов
ХТ I линии

II линия ХТ 2-3 курса

Симптоматическая
паллиативная терапия

Изучение новых
препаратов

→ Продолжение до
максимального эффекта
или до развития
непереносимой токсичности

→ Паллиативная локальная ЛТ
в зависимости от симптомов

Хирургический компонент

Лобэктомия

Билобэктомия

Пневмонэктомия

Лучевой компонент

Первичная опухоль

Конвенциональная лучевая терапия РОД 3 Гр, СОД 60 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 3 Гр, СОД 45 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Регионарные лимфатические узлы

Конвенциональная лучевая терапия РОД 3Гр, СОД 50 Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 3 Гр, СОД 30 Гр (КТ или МРТ, 3D)

Профилактическое облучение головного мозга

Конвенциональная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 30Гр (R-графия, КТ, 2-2,5D)

Конформная лучевая терапия РОД 2Гр, СОД 30Гр (КТ или МРТ, 3D*)