

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. каф.: дмн., проф. Зуков Р.А.

Реферат

На тему: «Немелкоклеточный рак легкого»

Выполнил:

врач-ординатор 2-го года обучения

кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Коновалов М.О.

Проф. Зуков

(Жилкин Т.Н.)

г. Красноярск, 2021 год

Оглавление

Введение.....	3
Актуальность	3
Факторы риска.....	4
Диагностика.....	5
Лечение	9
Список литературы	13

Введение

Рак лёгкого развивается из клеток различных тканей легких, которые начинают аномально расти и делиться, образуя опухоль. Немелкоклеточный рак легкого представляет собой один из подтипов рака легкого, который отличается от мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) видом опухолевых клеток под микроскопом. В НМРЛ входят следующие гистологические формы рака легкого: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточный (недифференцированный) рак.

Аденокарцинома: около 40% всех случаев рака легкого являются аденокарциномой. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути.

Плоскоклеточный рак: около 25-30% всех случаев рака легкого являются плоскоклеточным раком. Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.

Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома: этот тип составляет около 10-15% всех случаев рака легкого. Его название связано с тем, как опухолевые клетки выглядят под микроскопом. Все они диагностируются одинаково, но имеют особенности лечения.

Актуальность

Рак легкого – одно из самых часто встречающихся опухолевых заболеваний. На НМРЛ приходится около 85-90% всех случаев рака легкого. Курение является основным фактором риска развития рака легкого. В 2018 году число новых случаев рака легкого, диагностированных в Европе, составило 470 000:

- 312 000 новых случаев у мужчин;
- 158 000 новых случаев у женщин.

В Европе рак легкого является вторым наиболее распространенным раком у мужчин (после рака предстательной железы) и третьим наиболее распространенным у женщин (после рака молочной железы и рака толстой кишки). Показатели заболеваемости раком легкого выше в более развитых странах, чем в менее развитых странах; Эти различия в значительной степени отражают различия в распространенности курения в этих странах. В Европе наблюдается снижение смертности от рака легкого среди мужчин, в то время как у женщин она увеличивается, что отражает разницу в тенденциях распространенности курения среди полов. Большинство случаев рака легкого диагностируется у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а средний возраст при постановке диагноза составляет 70 лет.

Факторы риска

Курение является самым значимым фактором риска развития рака легкого. Тем не менее, есть и другие факторы риска, которые также могут увеличить шанс развития заболевания. Важно помнить, что наличие фактора риска увеличивает вероятность развития рака, но это не значит, что болезнь обязательно появится. Так же отсутствие фактора риска не означает, что вы точно не заболеете. Курение табака является основной причиной рака легкого. В Европе на него приходится 90% случаев у мужчин и 80% случаев у женщин. Количество лет, в течение которых человек курил, важнее, чем количество выкуриваемых сигарет в день; следовательно, отказ от курения в любом возрасте может снизить риск развития рака легкого в большей степени, чем сокращение количества выкуриваемых сигарет в день. Пассивное курение увеличивает риск развития НМРЛ, но в меньшей степени, чем у самих курильщиков.

Радон – это радиоактивный газ, который образуется при разрушении природного урана в почве и горных породах, особенно в граните. Радон может проникать из земли в дома и здания. Считается, что воздействие чрезмерного уровня радона является значимым причинным фактором у пациентов с раком легкого, которые никогда не курили. Это может быть особенно актуально для шахтеров, которые подвергаются активному воздействию радона, если шахты, в которых они работают, находятся в определенном географическом регионе.

Генетическая предрасположенность. Считается, что у некоторых людей риск заболеть раком легкого выше из-за генетических особенностей. Наличие в семейном анамнезе рака легкого или других видов рака в некоторой степени увеличивает риск его развития у людей, которые генетически предрасположены к раку легкого, курение еще больше увеличивает риск развития опухолевого заболевания.

Бытовое и экологическое загрязнение. Другие факторы, описанные в качестве факторов риска развития НМРЛ, включают воздействие асбеста. Имеются данные, свидетельствующие о том, что уровень заболеваемости раком легкого в городах выше, чем в сельской местности, хотя этому есть причины, помимо загрязнения атмосферного воздуха. Также было высказано предположение, что использование печей на угле в помещениях может быть фактором риска. Например, в Китае частота рака легкого среди женщин выше, несмотря на более низкую частоту курения среди китайских женщин относительно европейских стран. Недавние результаты исследования с использованием компьютерной томографии (КТ) для скрининга рака легкого показали снижение смертности от этого заболевания на 26% после 10 лет наблюдения у мужчин, у которых не было симптомов рака легкого, но которые считались подверженными высокому риску развития болезни. Тем не менее, в настоящее время

широкомасштабный скрининг на НМРЛ не является обычной процедурой для людей с более высоким риском развития заболевания на основе вышеуказанных факторов риска.

Диагностика

У большинства пациентов НМРЛ диагностируют после обращения к врачу с рядом симптомов, таких как постоянный кашель, рецидивирующие инфекции органов грудной клетки, одышка, кровохарканье, постоянные боли в груди или плечах, охриплость или понижение голоса, необъяснимая потеря веса, потеря аппетита или выраженная слабость. Клиническая симптоматика зависит от клинико-анатомической формы и гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и лёгочной ткани.

При центральном раке легкого в самом начале развития опухоли в бронхе у 80—90% больных рефлекторно возникает сухой, временами надсадный кашель. Позднее, с нарастанием обтурации бронха, он сопровождается выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Кровохарканье, наблюдаемое у половины больных, проявляется в виде прожилок алой крови в мокроте, реже мокрота диффузно окрашена. В поздних стадиях заболевания мокрота приобретает вид малинового желе. Одышка, наблюдаемая у 30-40% больных, 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. Боли в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения могут быть обусловлены локализацией новообразования в плащевой зоне лёгкого, особенно при прорастании висцеральной плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектазом лёгкого с признаками обтурационного пневмонита.

Таким образом, при раке лёгкого выделяют первичные или местные, симптомы, обусловленные появлением в просвете бронха опухолевого узла (кашель, кровохарканье, одышка и боли в грудной клетке), эти симптомы как правило, ранние; вторичные – результат регионарного или отдалённого метастазирования, вовлечения соседних органов воспалительных осложнений; общие – следствие воздействия на организм развивающейся опухоли и воспалительной интоксикации (слабость, утомляемость, похудание, снижение трудоспособности и др.).

Однако вышеперечисленные симптомы и синдромы, выявляемые при раке легкого, не патогномоничны и могут иметь место при неопухолевой легочной и общесоматической внелегочной патологии. Так, например кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе

легкого и декомпенсированной кардиальной патологии; одышка – при хронических обструктивных заболеваниях легких, боли в грудной клетке – при воспалительных плевритах, радикулитах, межреберных невралгиях, кашель – при простудных, вирусных инфекциях, туберкулезе и гнойных процессах в легких, симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

Объективное обследование (наружный осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при раке лёгкого второстепенное значение, особенно при его распознавании на ранних стадиях заболевания. В поздней стадии клиническая картина центрального рака осложняется симптомами его распространения за пределы поражённого лёгкого с вовлечением в процесс плевры, возвратного и диафрагмального нервов, а также метастазами в отдалённых органах. Эти признаки, естественно, имеют не столько диагностическое, сколько прогностическое значение. В таких случаях физикальное обследование может сыграть ведущую роль, заменив более сложные методы.

Осмотр больного позволяет выявить асимметрию грудной клетки и отставание одной из ее половин при дыхании. У 10% пациентов можно выявить паранеопластические синдромы связанные с гиперпродукцией гормонов. Рак лёгкого может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями.

Нередко проявляется остеоартропатией, заключающейся в утолщении трубчатых костей голеней и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей («барабанные палочки»).

Периферический рак лёгкого долгое время протекает без клинических симптомов, и, как правило, его выявляют случайно при рентгенологическом исследовании. Первые симптомы появляются лишь тогда, когда опухоль оказывает давление на расположенные рядом структуры и органы или прорастает бронхи. Наиболее характерные симптомы периферического рака лёгкого – боли в грудной клетке и одышка. Прорастание бронха сопровождается кашлем и кровохарканьем, но эти симптомы, в отличие от центрального рака не считают ранними. Дальнейшая клиническая симптоматика не отличается от центрального рака лёгкого. При периферическом раке верхушки лёгкого возможно появление синдрома Бернара-Хорнера (миоз, птоз, 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.

Пальпация позволяет выявить увеличение печени и периферических лимфатических узлов. В случае обнаружения увеличенных лимфатических узлов нижней трети шеи, надключичной, подмышечной групп или иных плотноэластических образований в мягких тканях различных зон тела необходимо выполнить их пункцию с целью получения тонкоигольного биоптата (аспирата) для морфологического исследования. Перкуссия может помочь определить ателектаз лёгкого, заподозрить наличие жидкости в плевральной полости.

Аускультация, один из ведущих методов клинического обследования (ослабленное дыхание, хрипы стенотического характера), имеет определённое значение при оценке динамики развития рака лёгкого и диагностики осложнений. Вышеперечисленные нарушения при физикальном обследовании пациента неспецифичны для рака лёгкого. Следующий этап в обследовании пациентов с подозрением на рак лёгкого – рентгенография органов грудной клетки.

Рентгенологическое исследование – один из основных методов диагностики опухолей лёгкого, позволяющее у 80% больных диагностировать заболевание, предположить характер опухоли, определить ее распространенность, выяснить состояние внутригрудных лимфатических узлов.

Если на основании физикальных методов диагностики и полипозиционного рентгеновского просвечивания (рентгеноскопия) выявлена свободная жидкость в плевральной(ых) полости(ях), в первую очередь выполняют торакоцентез с забором жидкости для цитологического исследования. Данный метод морфологической диагностики высокоэффективен, не представляет трудностей. У 80% больных удастся подтвердить наличие специфического опухолевого плеврита на этапе дооперационной диагностики. Наличие опухолевых клеток в плевральной жидкости при раке лёгкого позволяет установить III В стадию, что предопределяет консервативные методы лечения. Удаление всего объема из плевральной полости позволяет продолжить рентгенологическую диагностику, объективизировать локализацию опухолевого процесса в легком и состояние внутригрудных лимфатических узлов. При отрицательном двукратном цитологическом анализе жидкости из полости плевры необходимо выполнять диагностическую трансторакальную пункцию плевры, которая у 50% больных позволяет подтвердить диагноз, или осуществить видеоторакоскопию с целью объективизации изменений на висцеральной и париетальной

плевре (локализация, размеры поражения), а также взятия материала для гистологического исследования выявленных изменений.

КТ грудной клетки и верхней части живота позволяет собрать больше информации о раке, например, о точном местонахождении опухоли в легком, вовлеченности лимфатических узлов и распространённости рака в ткани легких и других органов.

КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: этот тест позволяет исключить или подтвердить, распространился ли рак на мозг. МРТ использует мощное магнитное излучение для создания детализированных снимков.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) / КТ: комбинация КТ и ПЭТ-сканирования. ПЭТ использует низкую дозу ионизирующего излучения для измерения активности клеток в разных частях тела, поэтому ПЭТ / КТ дает более подробную информацию о сканируемой части тела. Нередко применяется слаборадиоактивный препарат для контрастирования исследуемой области, его вводят внутривенно. ПЭТ / КТ часто проводится, чтобы определить, имеется ли распространение процесса на кости.

Биопсия - после установления диагноза периферического происхождения от расположения узлового новообразования выполняют трансторакальную тонко- или толстоигольную пункционную биопсию. Диагноз рака удается подтвердить в целом у 83% при локализации опухоли в прикорневой зоне – у 62%, в средней - 79% и плащевой - у 88% больных. При диаметре новообразования до 3 см (T1) результативность метода составляет около 70%, более 3см (T2-T3) - 85-90%. Цитологическое исследование пункта позволяет определить гистологическую структуру опухоли примерно у 65% больных, причем у 40% установить степень её дифференцировки. Возможны осложнения: пневмоторакс, гидроторакс, кровохарканье. Описаны крайне редкие осложнения гемоторакс, воздушная эмболия, имплантационное метастазирование. Метод не применяют при патологической тени в единственном лёгком, подозрении на эхинококковую кисту, геморрагическом диатезе, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и легочной гипертензии.

При технической невозможности или наличии противопоказаний к трансторакальной пункции материал для морфологического исследования может быть получен при бронхологическом исследовании путём взятия мазков из дистальных отделов субсегментарных бронхов соответствующих отделов лёгкого с учётом рентгенологических данных или забора материала из измененной стенки бронха при прорастании (централизация) периферической опухоли.

В случае выявления расширения тени средостения на рентгенограммах в прямой проекции исследование необходимо дополнить срединными томограммами, а также томограммой контрастированного пищевода, что позволяет определить уровень поражения медиастинальных лимфатических узлов. С целью морфологического подтверждения состояния увеличенных трахеобронхиальных, бифуркационных лимфатических узлов выполняют транстрахеобронхиальную пункцию при бронхологическом исследовании или трансторакальную пункцию узлов клетчатки переднего средостения при ультразвуковом сканировании. В случае неинформативности исследования для получения большего биопсийного материала из изменённых тканей средостения с последующим гистологическим исследованием необходимо выполнить медиастиноскопию или парастернальную медиастинотомию. При медиастиноскопии возможно удаление претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, менее вероятна биопсия узлов субаортальной и бифуркационной зон. Чувствительность метода 69-81%. При наличии увеличенных бифуркационных лимфатических узлов возможна чрезпищеводная пункционная биопсия.

Лечение

Лечения ранних стадий (стадия I-II) НМРЛ

Хирургическая операция является основным подходом к лечению ранней стадии НМРЛ. Она включает в себя удаление опухоли и близлежащих лимфатических узлов в грудной полости. Количество удаленных лимфатических узлов зависит от типа выполняемой операции. Тип операции может быть либо лобэктомией (предпочтительно), либо сегментэктомия. Операция может быть выполнена с помощью открытой хирургии или торакоскопически. Торакоскопическое удаление опухоли, как правило, является предпочтительным выбором для опухолей I стадии. Лимфатические узлы, удаленные во время операции, будут исследованы под микроскопом для выявления опухолевых клеток. Знание того, распространился ли рак на лимфатические узлы, помогает принять решение, о проведении адъювантной химиотерапии или лучевой терапии в дальнейшем.

Адъювантная химиотерапия обычно назначается пациентам с НМРЛ стадии II и может рассматриваться для некоторых пациентов со стадией IV. Общее состояние здоровья пациента и послеоперационное восстановление будут учтены при принятии решения о необходимости адъювантной химиотерапии. Предпочтительной является комбинация двух разных препаратов (один из них – цисплатин), будет предложено проведение 3-х или 4-х циклов лечения.

Адьювантная лучевая терапия может быть назначена после операции пациентам с НМРЛ II стадии. Пациентам с НМРЛ I стадии, которые не желают или не могут перенести операцию, может быть предложено радикальное лучевое лечение. Это лечение будет проводиться амбулаторно в течение 3-8 посещений. Если размер опухоли превышает 5 см и/или сама она расположена в центре легкого, предпочтительно проведение радикальной лучевой терапии выполняется ежедневно или по ускоренному графику.

Варианты лечения местно-распространенного НМРЛ. Местно-распространенный НМРЛ представляет собой группу очень разных заболеваний (стадии IIIA и IIIB), в связи с чем невозможно рекомендовать один подход к лечению для всех. У некоторых пациентов со стадией III НМРЛ имеется опухоль, которая считается резектабельной, т. е. ваш врач / хирург считает, что ее можно полностью удалить хирургическим путем сразу или после курса химиотерапии (с лучевой терапией или без нее). С другой стороны, у некоторых пациентов с III стадией НМРЛ имеется опухоль, которая считается нерезектабельной, то есть операция невозможна из-за размера / расположения опухоли и вовлечения лимфатических узлов в грудной полости. Поэтому наилучшим подходом к лечению НМРЛ III стадии, будет сочетание различных типов лечения (хирургическое вмешательство, химиотерапия и / или лучевая терапия), называемое мультимодальной терапией. У пациентов с потенциально резектабельной III стадией НМРЛ лечение, как правило, представляет собой индукционную терапию с химиотерапией либо химиолучевую терапию с последующим хирургическим вмешательством (предпочтительнее для тех, у кого опухоль может быть полностью удалена в ходе лобэктомии) или химиолучевую терапию. У пациентов с нерезектабельной III стадией НМРЛ предпочтительным лечением является химиолучевая терапия. В качестве альтернативы, пациентам, которые не переносят одновременное лечение, могут быть назначены последовательно: химиотерапия, а затем лучевая терапия. Химиотерапия является неотъемлемой частью лечения III стадии НМРЛ. Обычно предлагается комбинированный режим (два разных препарата) на основе цисплатина. Обычно проводится 2-4 цикла, независимо от того, назначается ли химиотерапия отдельно или как часть курса химиолучевой терапии. Некоторым пациентам, которые предварительно подвергаются хирургическому вмешательству по поводу НМРЛ, который, как предполагается, находится в стадии I или II, но по результатам операции выясняется, что заболевание в стадии III, после операции, вероятно, будет назначена адьювантная химиотерапия. Когда лучевая терапия назначается одновременно с химиотерапией для III стадии НМРЛ, она проводится обычными ежедневными дозами, а курс лечения не должен превышать 7 недель. Ее могут назначить ускоренным курсом как часть предоперационной химиолучевой терапии, но потенциальные преимущества должны быть оценены с учетом потенциально большей токсичности. В случае

последовательного назначения лучевой и химиотерапии, может быть выбран ускоренный курс (более высокие дозы за менее продолжительный срок). Вслед за первой линией терапии может быть предложена иммунотерапия дурвалумабом пациентам с нерезектабельным заболеванием, которое не прогрессировало после химиолучевой терапии на основе платины, если опухоль экспрессирует определенный уровень PD-L1 (определяемый молекулярным анализом с использованием биопсии опухоли).

Варианты лечения метастатического (IV ст.) НМРЛ. Метастатический НМРЛ обычно считается неоперабельным. Полное удаление опухоли крайне маловероятно и поэтому говорить о возможности излечения нельзя. Тем не менее, хирургические вмешательства могут облегчить симптомы, вызванные распространением заболевания на другие части тела. Точно так же, лучевая терапия может помочь контролировать симптомы, возникающие из-за распространения болезни на определенные органы, включая головной мозг и кости.

Системная противоопухолевая терапия является основным методом лечения IV стадии НМРЛ, целью которого является улучшение качества жизни и её продление. Существует много различных типов лекарств, и их выбор будет в значительной степени зависеть от вашего общего состояния здоровья и типа вашей опухоли. Внутривенная химиотерапия комбинацией из двух препаратов (дуплетная химиотерапия) является основным методом лечения пациентов с метастатическим НМРЛ, у которых рак не содержит мутации генов EGFR или ALK или высокого уровня белка PD-L1 (определяемых молекулярным анализом с использованием биопсии опухоли). Дуплетная химиотерапия может включать соединение на основе платины и гемцитабин, винорелбин или препарат из группы таксанов. Добавление пеметрекседа, таргетной терапии бевацизумабом или иммунотерапевтического препарата пембролизумаба также может рассматриваться для лечения неплоскоклеточного НМРЛ. У пациентов в тяжелом общем состоянии химиотерапия одним препаратом -гемцитабином, винорелбином или доцетакселом – является оптимальным вариантом лечения.

Пациентов с опухолями, которые имеют мутации EGFR, BRAF или перестройки ALK или ROS1, лучше всего лечить перорально таргетной терапией. Гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб или эрлотиниб в сочетании с бевацизумабом являются вариантами для EGFR-мутированных опухолей. Дабрафениб в комбинации с траметинибом рекомендуется для пациентов с опухолями, которые имеют мутацию BRAF V600E. Кризотиниб, церитиниб или алектиниб предлагаются пациентам с перестройкой ALK, а кризотиниб рекомендуется для пациентов с перестройкой ROS1.

Пациенты с опухолями, экспрессирующими относительно высокие уровни белка PD-L1 (определяемые молекулярным анализом с использованием биопсии опухоли), могут получать иммунотерапию первой линии с использованием пембролизумаба.

После 4-6 циклов дуплетной химиотерапии поддерживающее лечение пеметрекседом может быть назначено пациентам с плоскоклеточными опухолями с хорошим общим состоянием здоровья, чтобы продлить эффект химиотерапии первой линии. Эрлотиниб может быть предложен в качестве поддерживающего лечения у пациентов, в опухолях которых есть мутации EGFR.

Список литературы

- Немелкоклеточный рак легкого. Практические клинические рекомендации ESMO 2019г.;
- Интернет-портал российского общества клинической онкологии RosOncoWeb.