

Рак лёгкого

Эпидемиология (1)

- Рак лёгкого – самая частая злокачественная опухоль, не считая рака кожи;
- Рак лёгких является причиной около 1/3 случаев всех смертей от злокачественных новообразований;
- В США ежегодно регистрируется около 172 000 случаев рака лёгких;

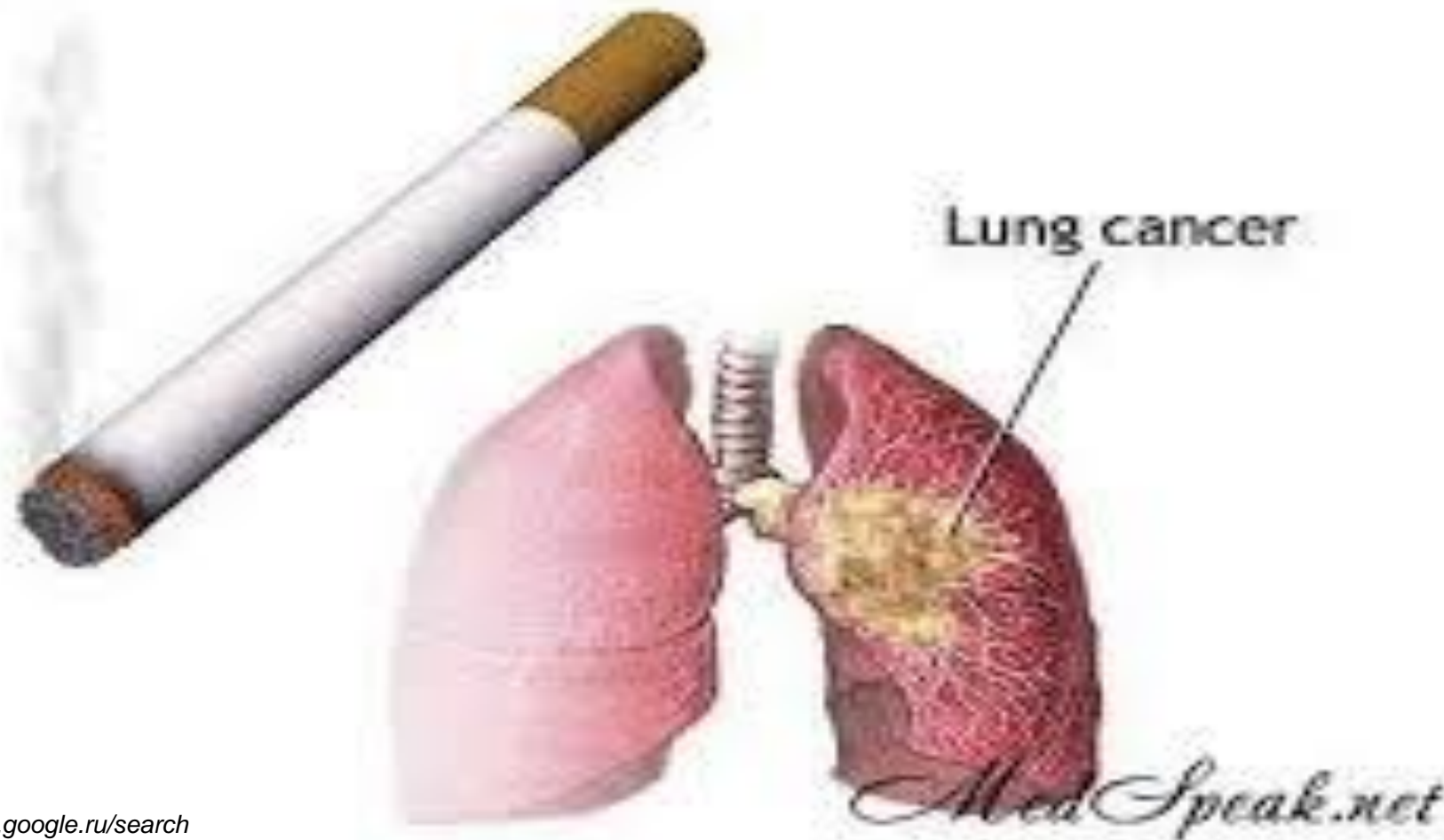
Эпидемиология (2)

- В России ежегодно рак лёгкого диагностируется более чем у 55 000 чел.;
- Рак лёгкого - наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование;
- В целом злокачественные опухоли лёгких занимают лидирующее место в мире среди причин онкологической смертности, вызывая около 1,2 млн. смертей ежегодно

Этиология (1)

- Курение сигарет служит причиной 85-90% случаев рака лёгких;
 - Курильщики заболевают в 30 раз чаще некурящих;
 - После отказа от курения риск рака лёгкого постоянно уменьшается. Через 15 лет он приближается к риску для некурящих (но не достигает его), если стаж курения < 20 лет;

Связь рака лёгких с курением установлена однозначно



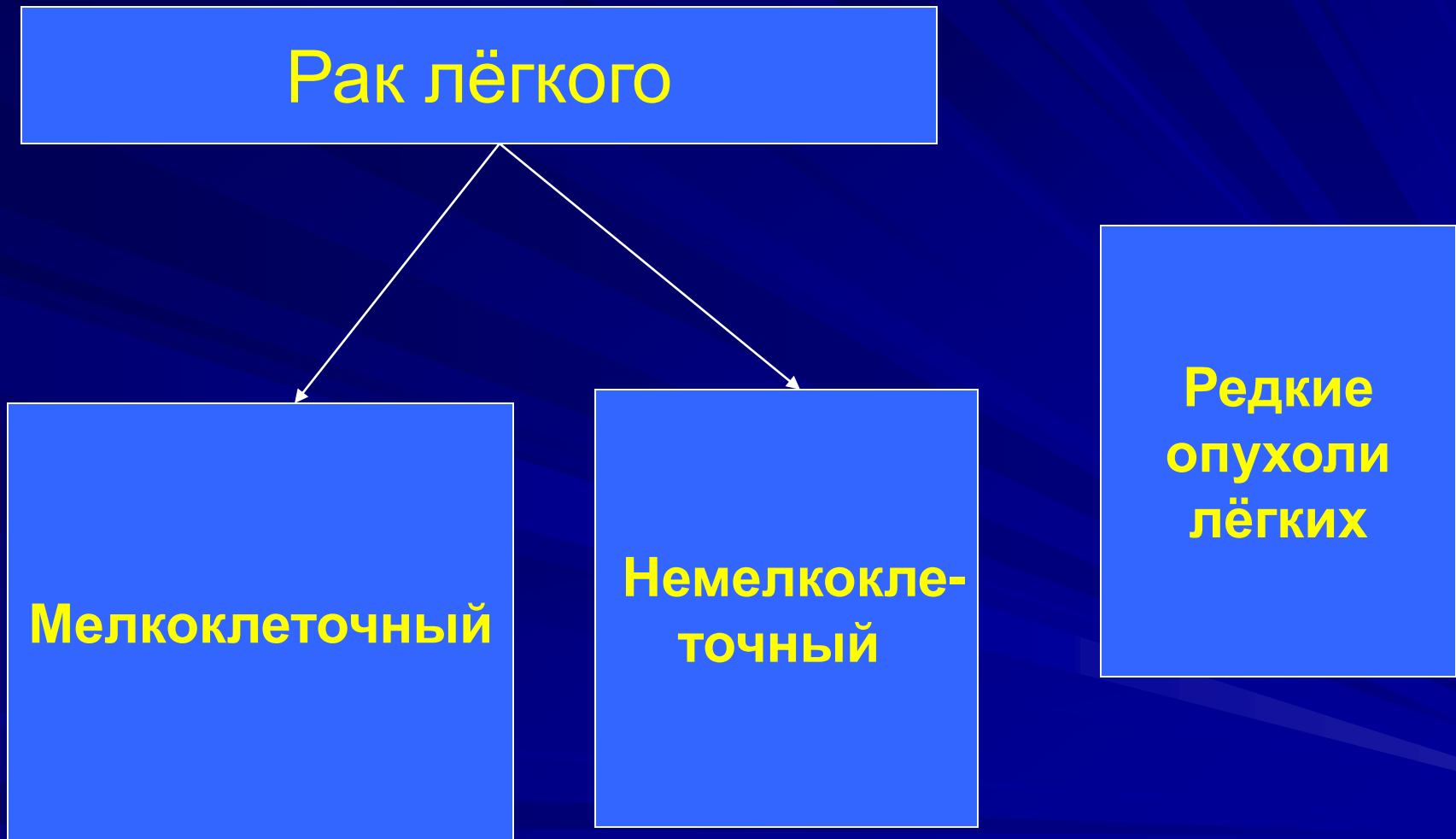
Этиология (2)

- Асбест – фактор риска мезотелиомы и рака лёгких; У курильщиков, работающих с асбестом, риск рака лёгкого возрастает в 90 раз;
- Радиоактивное излучение повышает риск мелкоклеточного рака лёгкого как у курильщиков, так и у некурящих. До 6% случаев рака лёгкого связывается с радоном;
- Другие вещества – соединения As, Ni, Cr, хлорметиловый эфир, загрязнители воздуха

Этиология (3)

- ХОБЛ, пневмосклероз – повышают риск рака лёгких;
- Рак лёгкого служит фактором риска второго рака, как синхронного, так и метастатического;
- Опухоли головы и шеи, рак пищевода также сопряжены с повышенным риском рака лёгкого, т. к. табачный дым одновременно действует на слизистые этих органов (эффект опухолевого поля).

Патоморфологическая классификация



Патоморфологическая классификация и особенности течения

Мелкоклеточный рак (15% всех случаев рака лёгких). Ранее выделяли его разновидности: овсяноклеточный рак и рак из клеток промежуточного типа – веретенообразных, полигональных и лимфоцитоподобных. Их течение идентично.

- в 95% случаев опухоль расположена центрально

Патоморфологическая классификация и особенности течения

Немелкоклеточный рак (85% всех случаев рака лёгких)

- Плоскоклеточный
- Аденокарцинома
- Крупноклеточный и немелкоклеточный без дополнительного уточнения.

Патоморфологическая классификация и особенности течения

Редкие опухоли лёгких

- Карциноид (может проявляться обструкцией дых. путей, эктопической секрецией АКТГ или карциноидным синдромом);
- Аденокистозный рак (цилиндрома) – отличается местным инвазивным ростом, но могут быть MTS в лёгкие и другие органы, характерны местные рецидивы.
- Карциносаркома – обычно крупная опухоль, чаще других бывает операбельной

Патоморфологическая классификация и особенности течения

Редкие опухоли лёгких

- Мезотелиома. Может развиваться из плевры, брюшины и влагалищной оболочки яичка.

Патогенез связан с действием асбеста. Выделяют эпителиоидный, фиброзный и смешанный тип.

Растёт быстро, диффузно по всей плевре, охватывая лёгкое. Возможен мультицентричный рост с инвазией лёгкого. Отдалённые MTS не характерны и обычно возникают поздно. При фиброзном типе бывают MTS в печень, кости, ГОЛОВНОЙ МОЗГ.

Классификация рака лёгкого по системе T N M

Tumor Nodus Metastasis

T – размер и локализация первичной опухоли.

T_x – первичная опухоль не выявляется, но в мокроте или смывах из бронха обнаружены опухолевые клетки;

T_{is} – carcinoma in situ – рак без признаков инвазии;

T₁ – опухоль ≤ 3 см в диаметре в наибольшем измерении, окружена лёгочной тканью или висцеральной плеврой, или расположена дистальнее главного бронха (по данным бронхоскопии)

Классификация рака лёгкого по системе T N M

T₂ – опухоль > 3 см в наибольшем измерении;

- Прорастание главного бронха не ближе 2 см к бифуркации трахеи;
- Прорастание висцеральной плевры;
- Ателектаз или ателектаз с обтурационной пневмонией, достигающие корня лёгкого, но не захватывающие всего лёгкого;

Классификация рака лёгкого по системе T N M

T₃ – опухоль любого размера +

- Прорастание грудной стенки, , диафрагмы, медиастинальной плевры, или перикарда;
- Прорастание главного бронха ближе 2 см к бифуркации (но не самой бифуркации);
- Ателектаз или обтурационная пневмония с захватом всего лёгкого

Классификация рака лёгкого по системе T N M

T₄ – опухоль любого размера +

- Прорастание клетчатки или структур средостения (сердца, крупных сосудов, трахеи, пищевода), тел позвонков;

- MTS в ту же долю лёгкого;

- Опухолевый плеврит или перикардит;

Классификация рака лёгкого по системе T N M

N – состояние регионарных лимфоузлов

N_x – состояние регионарных узлов оценить невозможно;

N_0 – MTS во внутригрудных лимфоузлах нет;

N_1 – MTS в бронхопульмональные лимфоузлы на стороне опухоли, включая прямое прорастание;

Классификация рака лёгкого по системе T N M

N – состояние регионарных лимфоузлов

N_2 – MTS в лимфоузлах средостения на стороне опухоли, включая бифуркационные лимфоузлы;

N_3 – MTS в контралатеральные лимфоузлы средостения, контралатеральные бронхопульмональные лимфоузлы, ипси- и контралатеральные предлестничные и надключичные лимфоузлы;

Классификация рака лёгкого по системе T N M

M – отдалённые MTS

M_x – отдалённые MTS не могут быть оценены;

M_0 – нет отдалённых MTS;

M_1 – есть отдалённые MTS, включая узел в другой доле на стороне поражения;

Классификация рака лёгкого по стадиям

I A – $T_1 N_0 M_0$; I B – $T_2 N_0 M_0$;

II A – $T_1 N_1 M_0$; II B – $T_2 N_1 M_0$; или $T_2 N_0 M_0$;

III A – $T_3 N_1 M_0$; или $T_{1-3} N_2 M_0$;

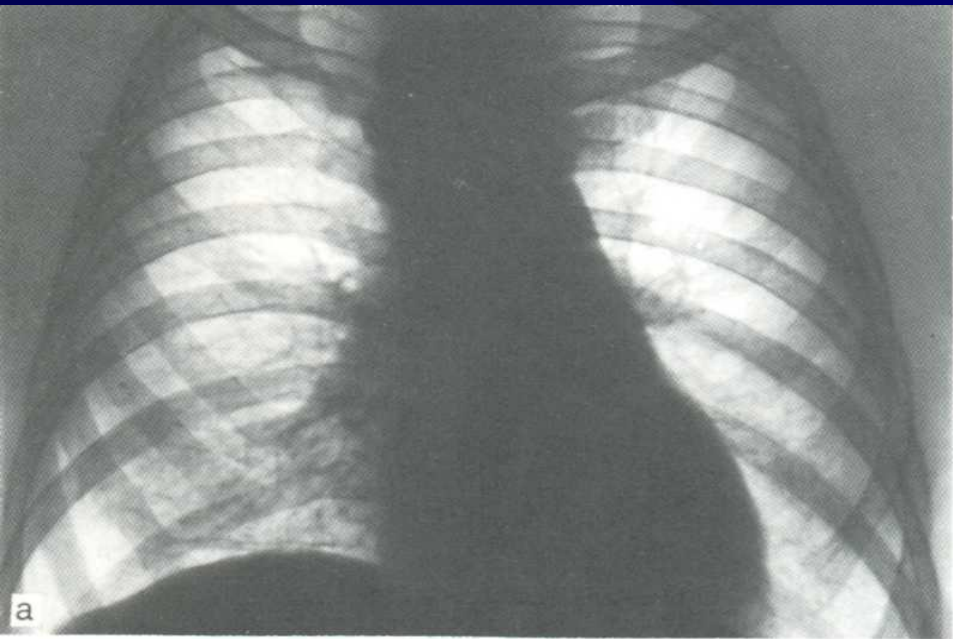
III B – T_4 или $N_3 M_0$;

IV – любые T и N, M_1 ;

Клинико-анатомическая классификация (РФ)

1. Центральный рак – растёт из главного бронха, долевого, промежуточного или сегментарного;
1. Периферический рак – растёт из бронха, по калибру меньшего, чем сегментарный;
1. Медиастинальная форма – множественное МТС поражение лимфоузлов средостения без установления локализации первичной опухоли в лёгком;
1. Диссеминированная форма;

Медиастинальная форма рака лёгкого

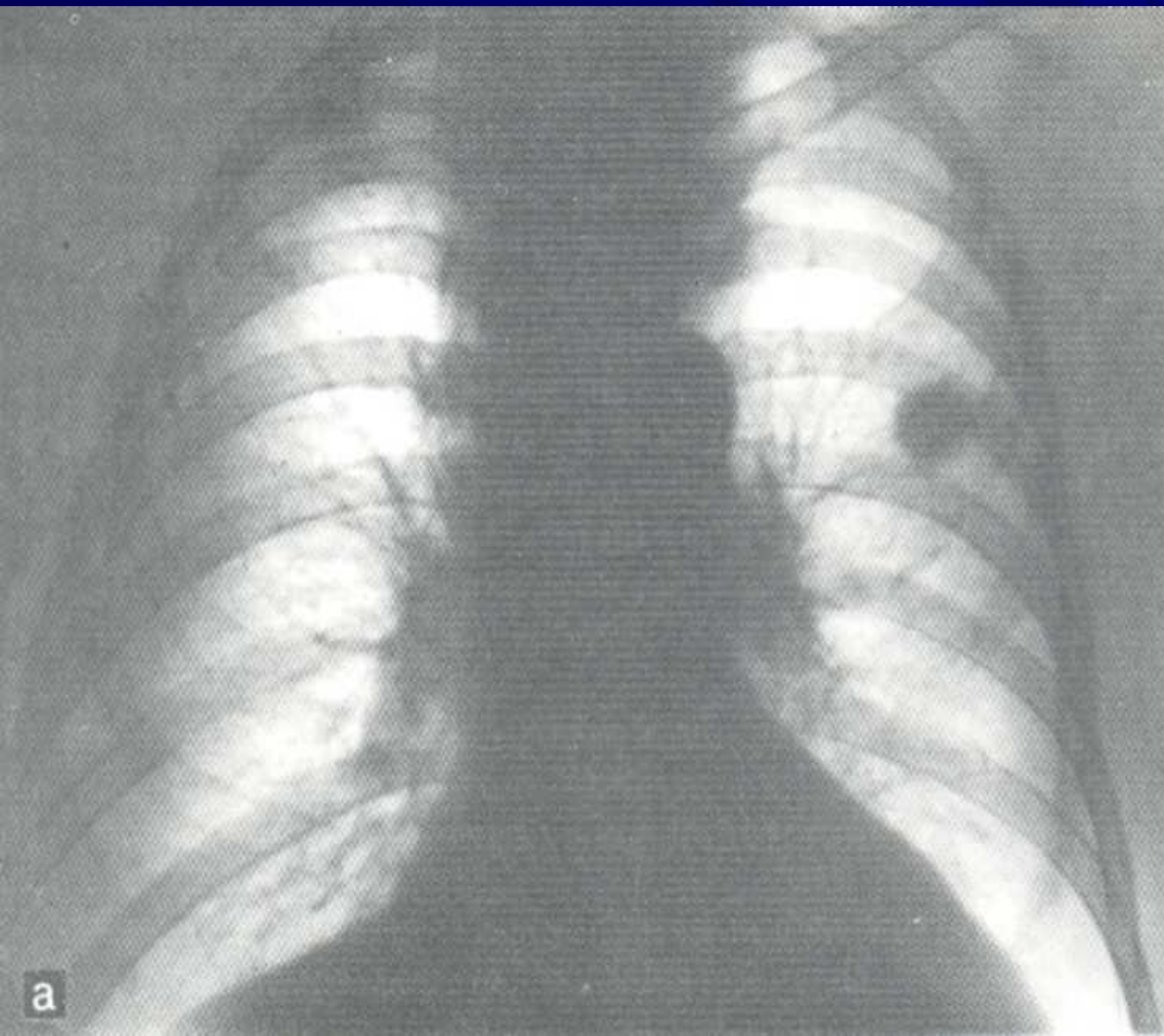


Тень первичной опухоли не видна.
Средостение расширено в верхних отделах за счёт увеличения паратрахеальных лимфоузлов.
Диагноз правомерен только в том случае, если морфологически будет исключено лимфопролиферативное заболевание (лимфома) и верифицированы MTS рака лёгкого в лимфоузлы

Классификация периферического рака (РФ)

1. Узловая округлая опухоль; (наиболее часто)
2. Пневмониеподобный рак;
3. Рак вершины лёгкого Пенкоста (Pancost) с синдромом Горднера–птоз, миоз, энофтальм
4. Полостная форма периферического рака

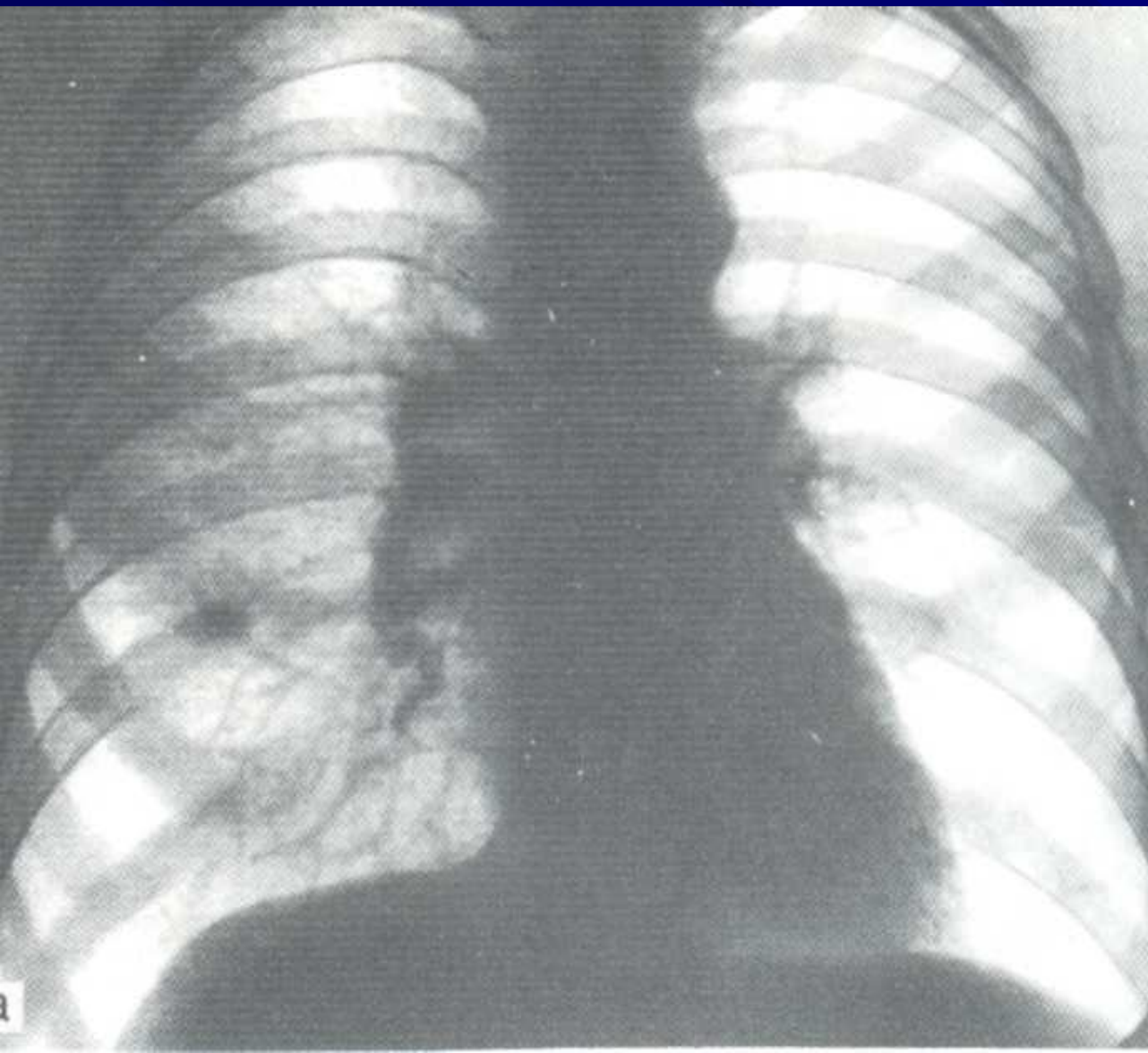
Периферический рак левого лёгкого



Синдром круглой тени

Л.С. Розенштраух,
Н.И. Рыбакова, М.Г.
Виннер.
Рентгенодиагностика
заболеваний органов
дыхания. М., М., 1987,
с. 410

Периферический рак правого лёгкого



**Тень неправиль-
ноокруглой
формы**

Л.С. Розенштраух,
Н.И. Рыбакова, М.Г.
Виннер.
Рентгенодиагностика
заболеваний органов
дыхания. М., М., 1987,
с. 407.

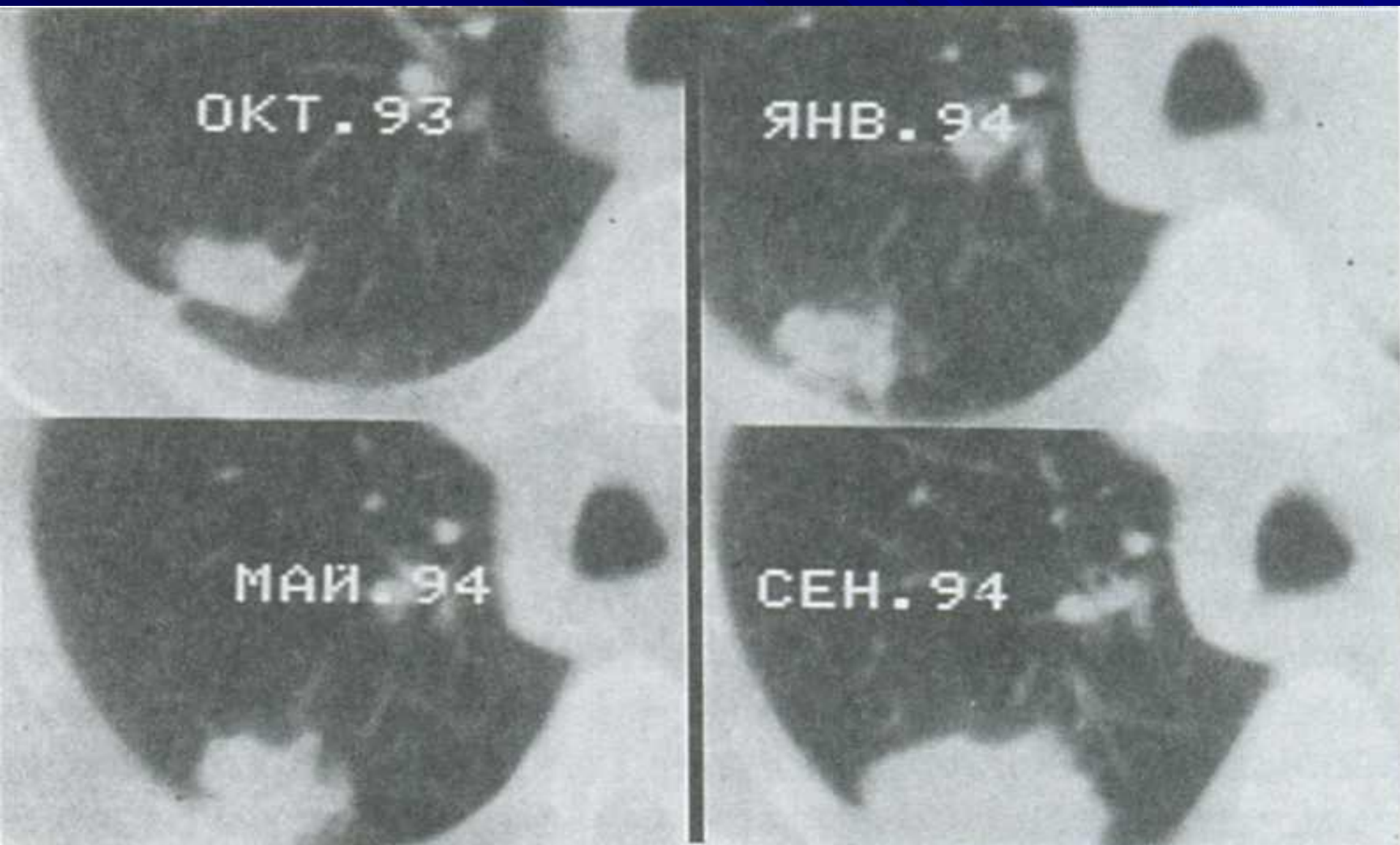
Периферический рак правого лёгкого



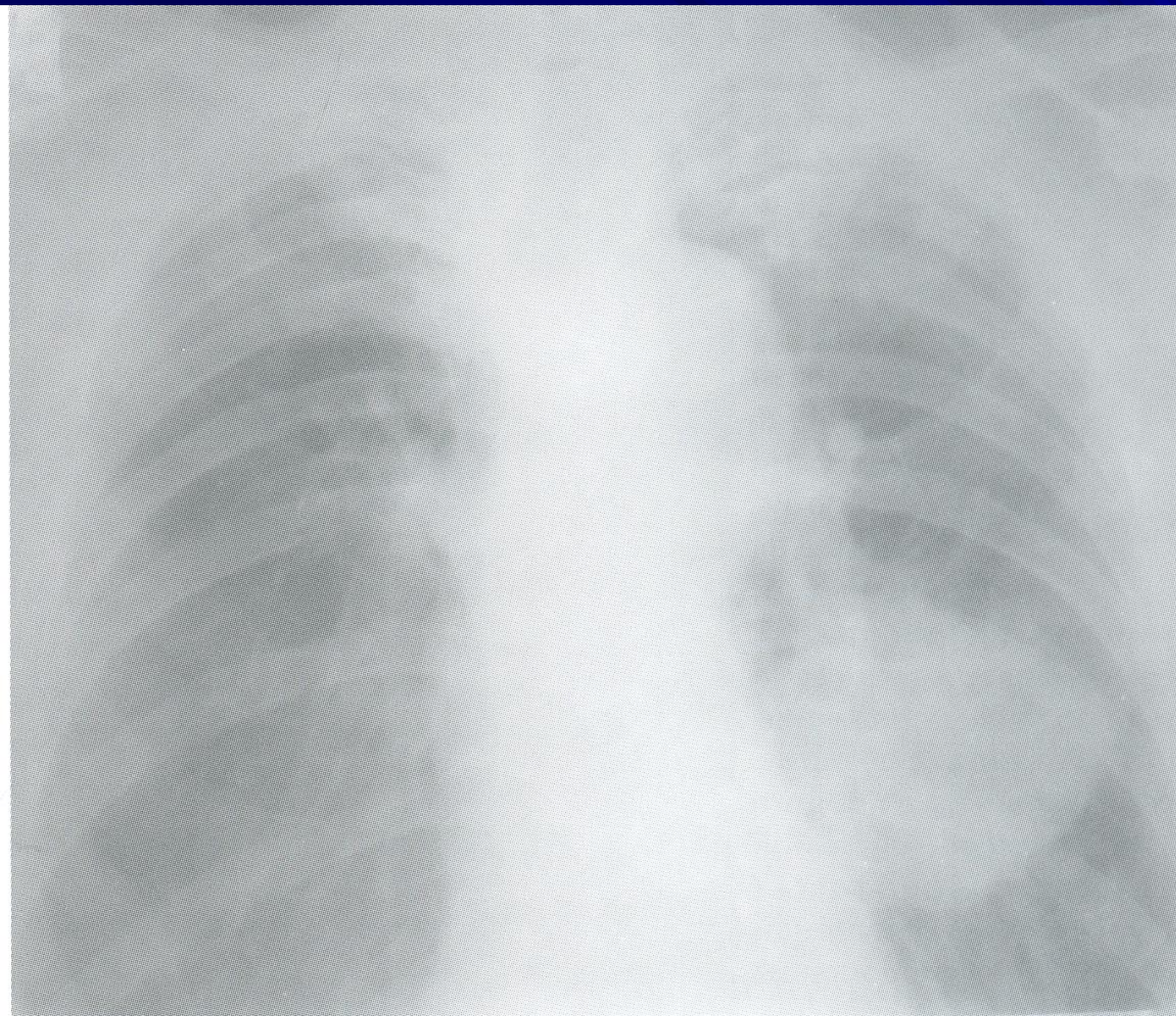
Томограмма того же пациента, что и на предыдущем снимке. Тень ракового узла вначале может иметь полигональную форму

Л.С. Розенштраух,
Н.И. Рыбакова, М.Г.
Виннер.
Рентгенодиагностика
заболеваний органов
дыхания. М., М., 1987,
с. 407.

Динамика роста периферического рака



Периферический рак левого лёгкого



В.Р. Зиц, С.В. Зиц.
Клинико-
рентгенологическая
диагностика болезней
органов дыхания. М.,
2009, с. 43.

Пневмониеподобная форма периферического рака лёгких

- Тени опухолевых узелков, сливаясь, образуют фокусные тени уплотнения лёгочной ткани по типу инфильтратов.
- Инфильтрация может захватывать сегмент, всю долю или лёгкое. Возникают массивные уплотнения.
- Пневмониеподобная форма – один из вариантов роста БАР.

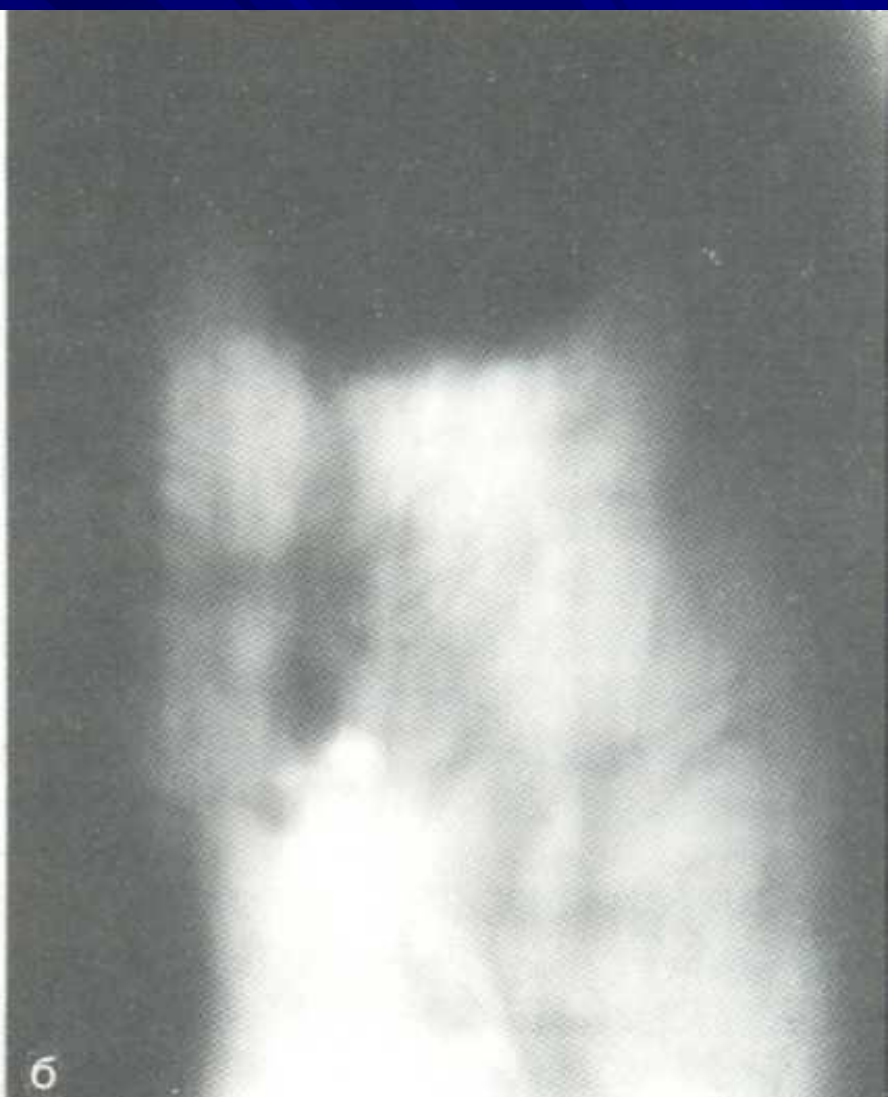
Пневмониеподобная форма бронхиолоальвеолярного рака (БАР)



Верхушечный рак (H. Pancoast, 1924)

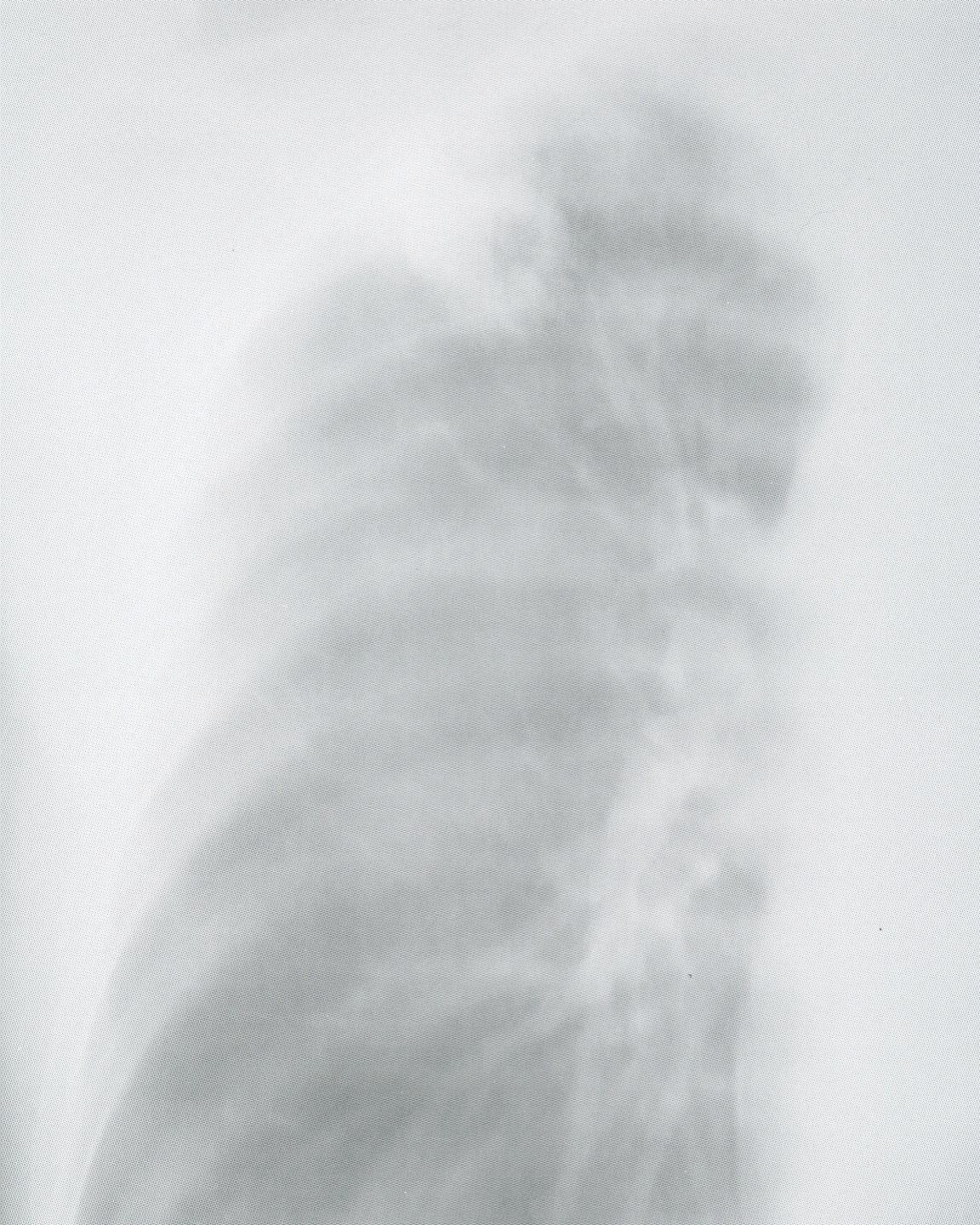
- Локализуется в верхушке лёгкого. Прорастая в окружающие ткани, нередко сдавливает или прорастает симпатический ствол на уровне C8- Th1-2. Это приводит к развитию триады Горнера (птоз, миоз, энофтальм). Но эта триада наблюдается не всегда.
- Возможно разрушение задних отрезков I-III рёбер и верхних грудных позвонков.

Верхушечный рак (Н. Pancoast, 1924)



Верхушечный рак (H. Pancoast, 1924)

- На предыдущем снимке видна интенсивная гомогенная тень опухоли с выпуклой книзу дугообразной границей. Верхние очертания тени не прослеживаются.
- В начальном периоде может протекать бессимптомно или отмечается только боль в верхней конечности. На этом этапе отмечаются диагностические ошибки. Больного подолгу лечат от плексита или бурсита.



Периферический рак верхней доли правого лёгкого в фазе деструкции

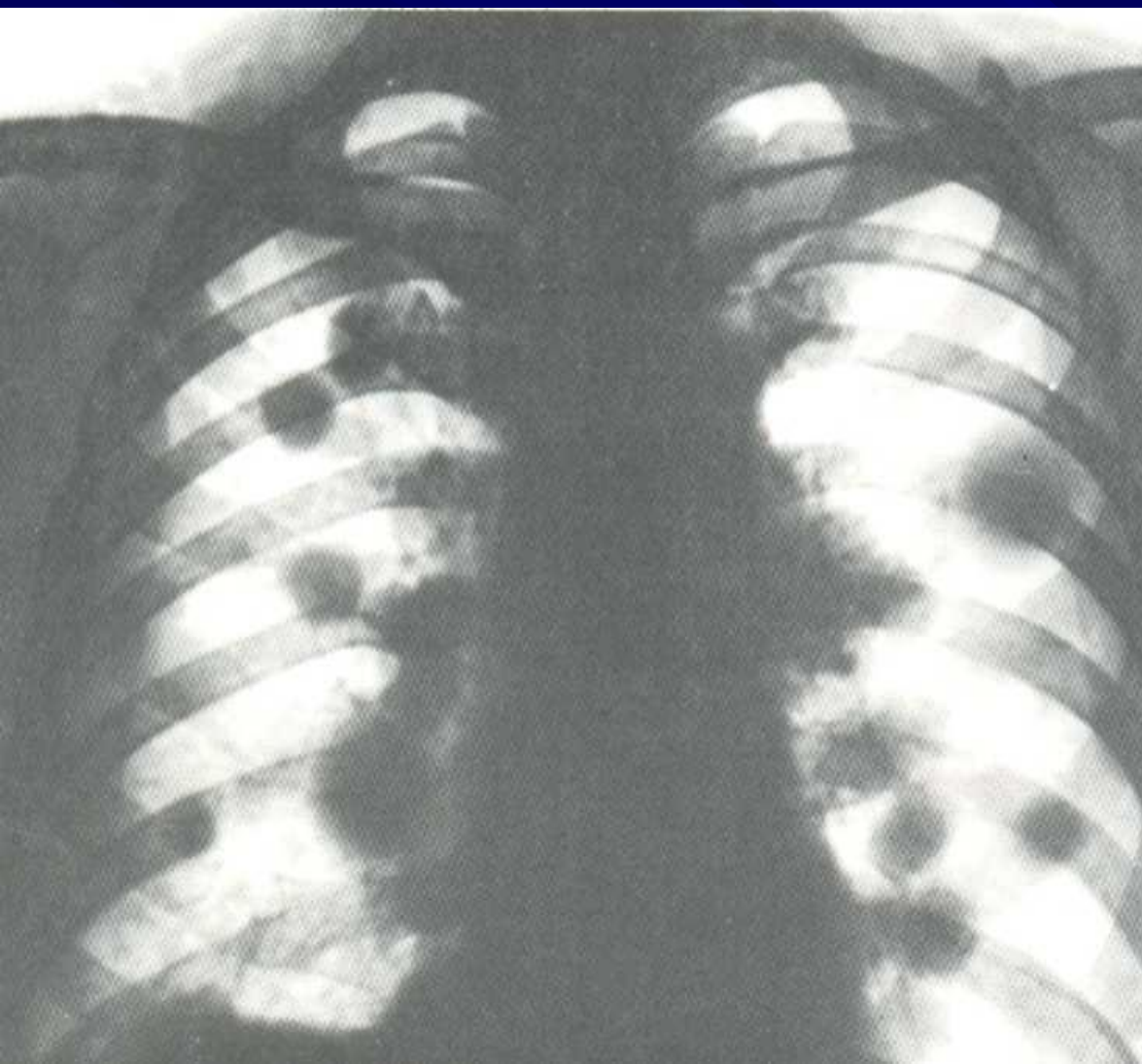
В.Р. Зиц, С.В. Зиц.
Клинико-
рентгенологическая
диагностика болезней
органов дыхания. М.,
2009, с. 42.



Периферический
рак верхней доли
правого лёгкого в
фазе деструкции
– полостная
форма
периферического
рака

Л.С. Розенштраух, Н.И.
Рыбакова, М.Г. Виннер.
Рентгенодиагностика
заболеваний органов
дыхания. М., М., 1987, с.
438

Диссеминированный метастатический рак лёгких (карциноматоз)



Метастазы
семиномы.
Типичный
синдром
«разменной
монеты»

Диссеминированный метастатический рак лёгких (карциноматоз)



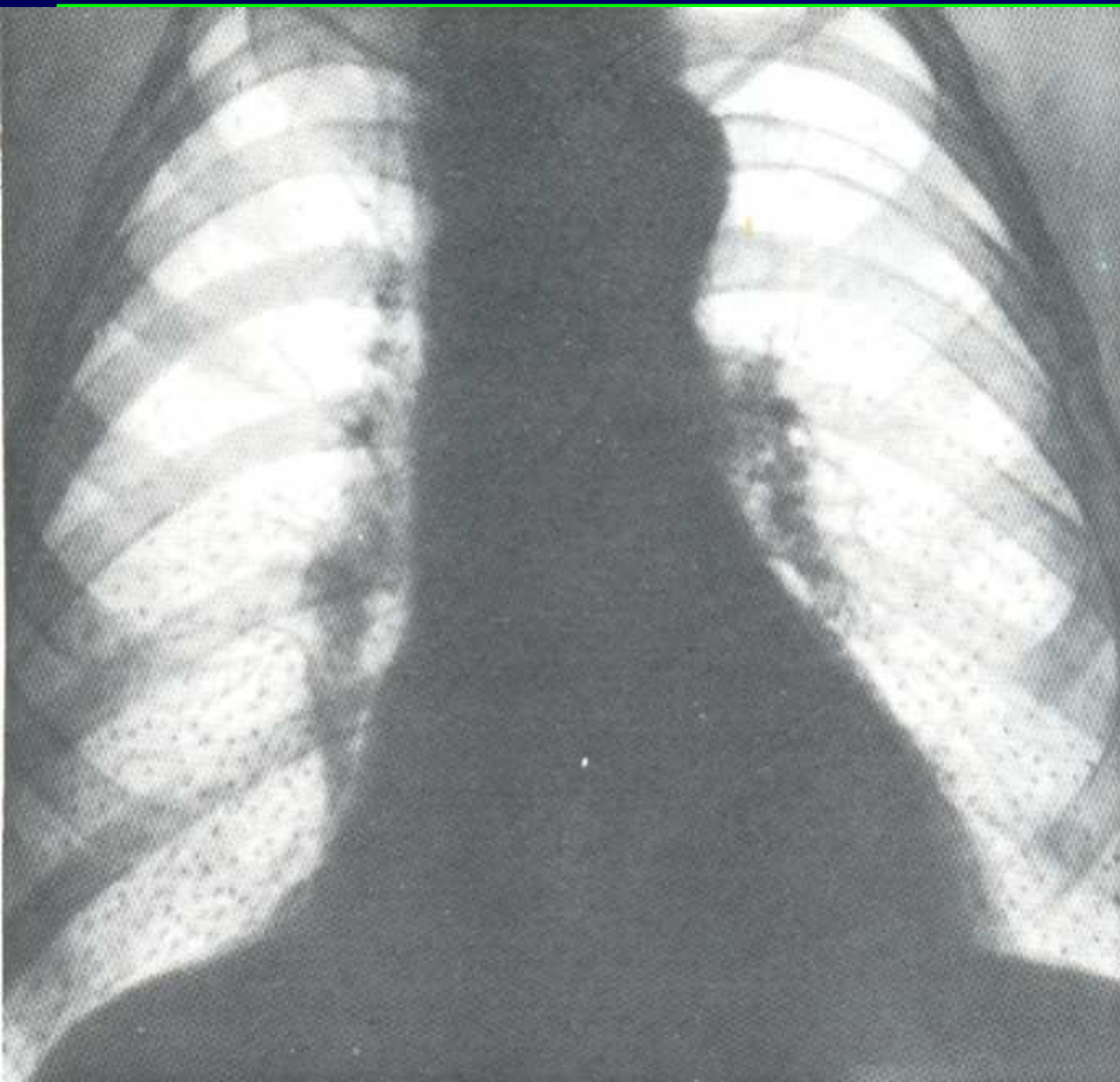
Метастазы
меланомы.
Синдром
крупноочаговой
диссеминации

Диссеминированный метастатический рак лёгких (карциноматоз)



Мелкоочаговый
вариант
диссеминации

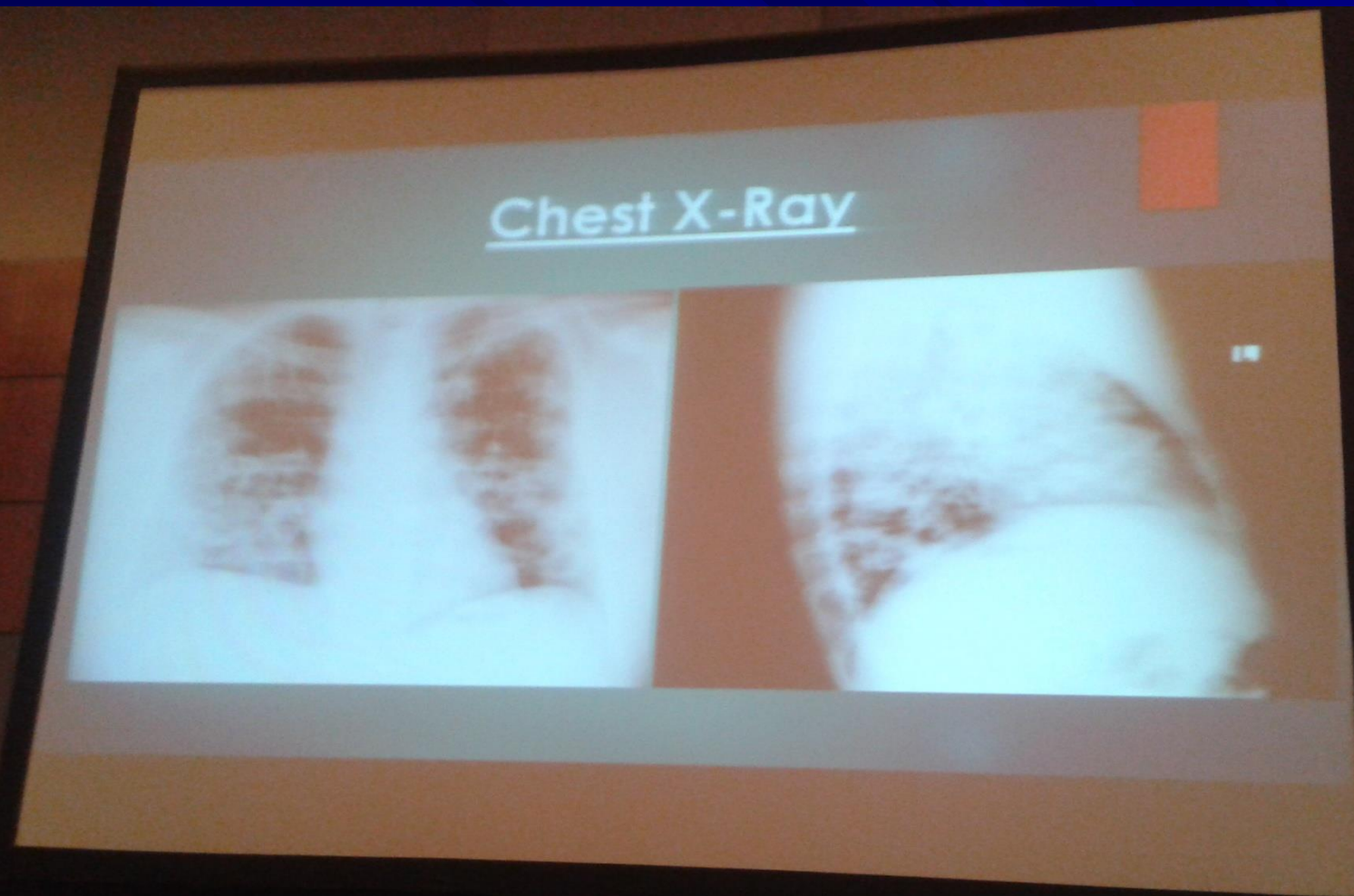
Диссеминированный метастатический рак лёгких (карциноматоз)



Мелкоочаговый вариант диссеминации (милиарный карциноз)

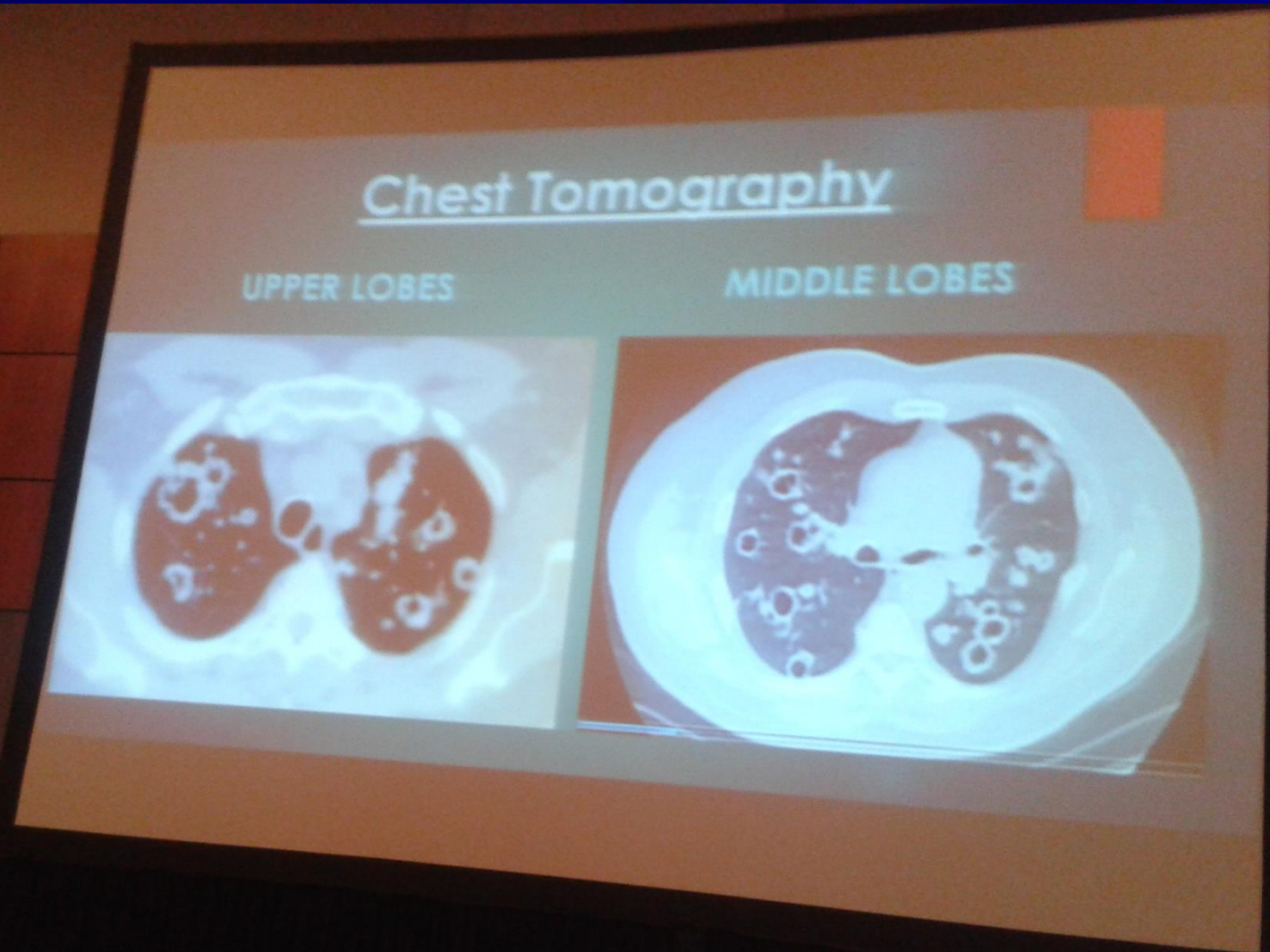
Л.С. Розенштраух, Н.И. Рыбакова, М.Г. Виннер. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М., М., 1987, с. 469.

Карциноматоз лёгких – MTS рака мочевого пузыря в лёгкие



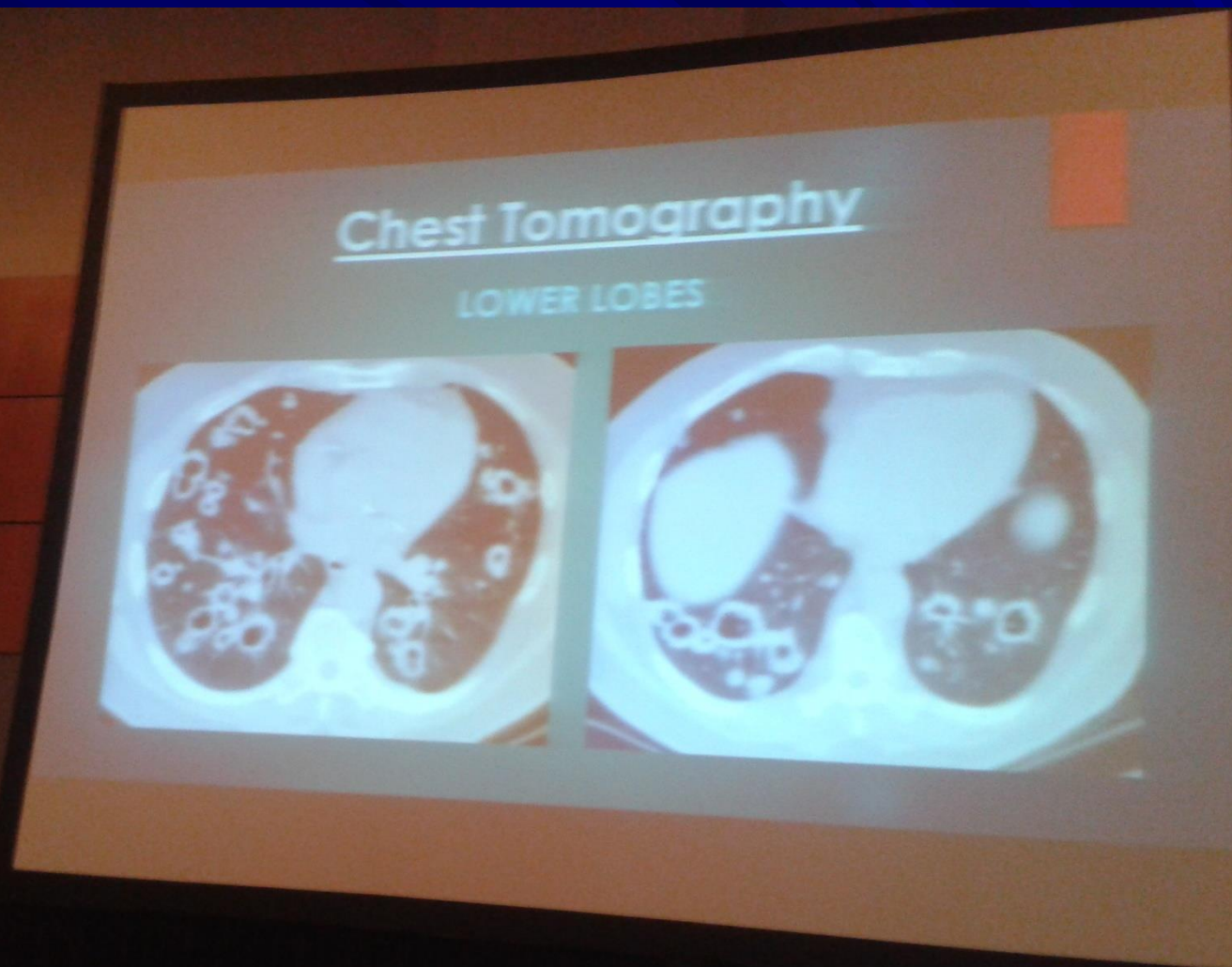
В обоих лёгких видны сливные очаги и фокусы

MTS рака мочевого пузыря в лёгкие



Тот же пациент: распад в метастазах

MTS рака мочевого пузыря в лёгкие



Тот же пациент: распад в метастазах

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР)

- БАР – один из пяти подтипов аденокарциномы лёгкого (немелкоклеточный рак лёгкого).
- БАР – это карциномы, развившиеся из эпителия дистальных вне- и внутридольковых бронхиол, распространяющихся вдоль альвеолярных перегородок без их инвазии.

Эпидемиология БАР

- БАР составляет 3-6% всех случаев рака лёгких.
- В числе больных преобладают лица 50-70 лет, но может развиваться и в более молодом возрасте.
- Развитие БАР – длительный процесс – 10-15 лет.
- Факторы риска: • Курение • Х О Б Л

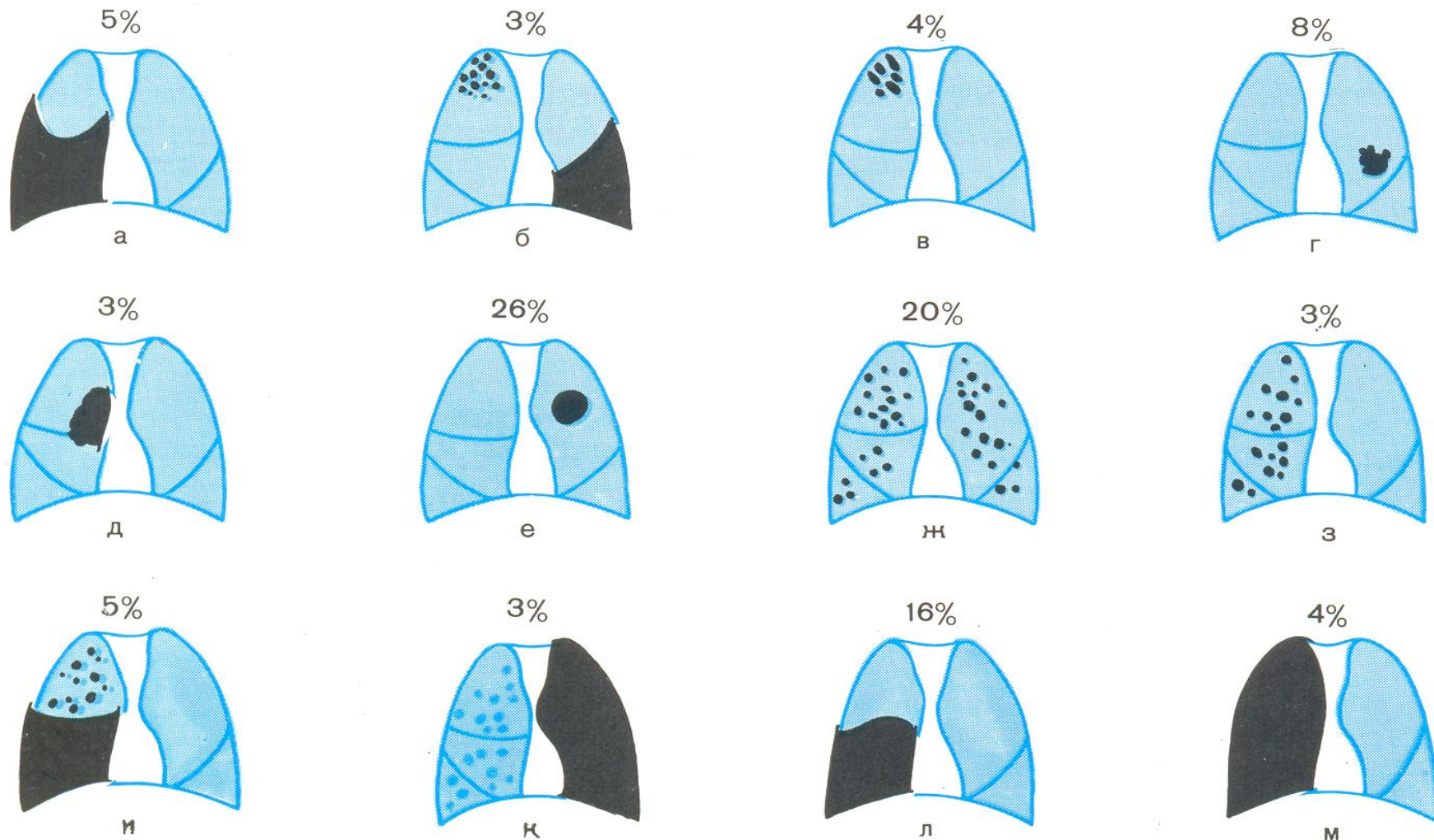
- Предшествующие онкозаболевания в/дых путей и лёгких

- Наличие в семейном анамнезе онкопатологии

БАР - морфология

- Особенности БАР – отсутствие собственной стромы: опухолевые клетки выстилают внутренние поверхности лёгочных альвеол. Они могут сплываться в их просвет и распространяться аэрогенно.
- Гистологически различают:
 - а) слизеобразующий БАР 40 – 60% - имеет тенденцию к мультицентричному росту или вызывает уплотнение доли, как при пневмонии
 - б) БАР без слизеобразования – обычно растёт в виде узла

Варианты роста бронхиолоальвеолярного рака (БАР)



БАР в виде узла в нижней доле справа



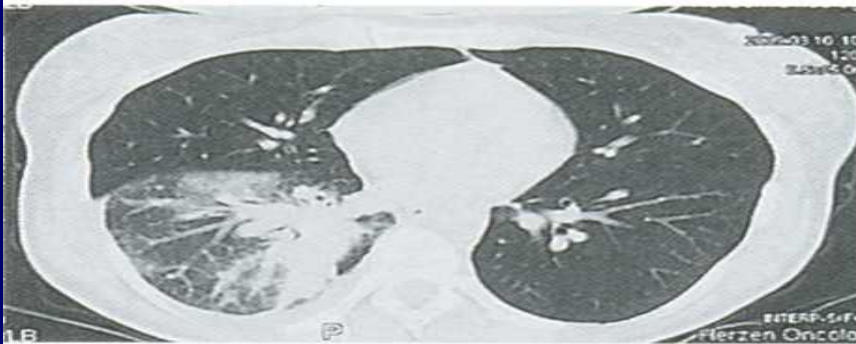
Варианты роста БАР и макропрепарат



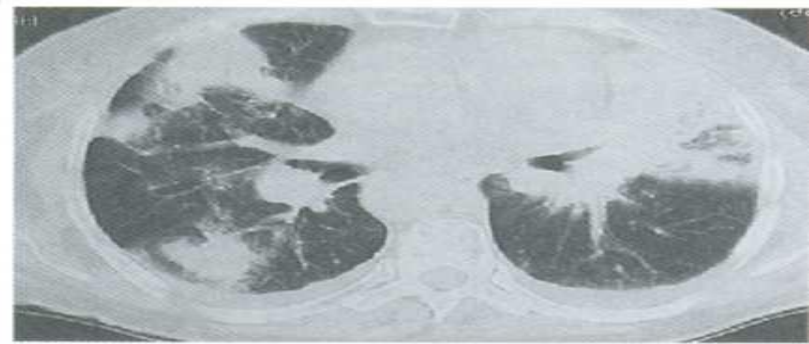
а



б



в



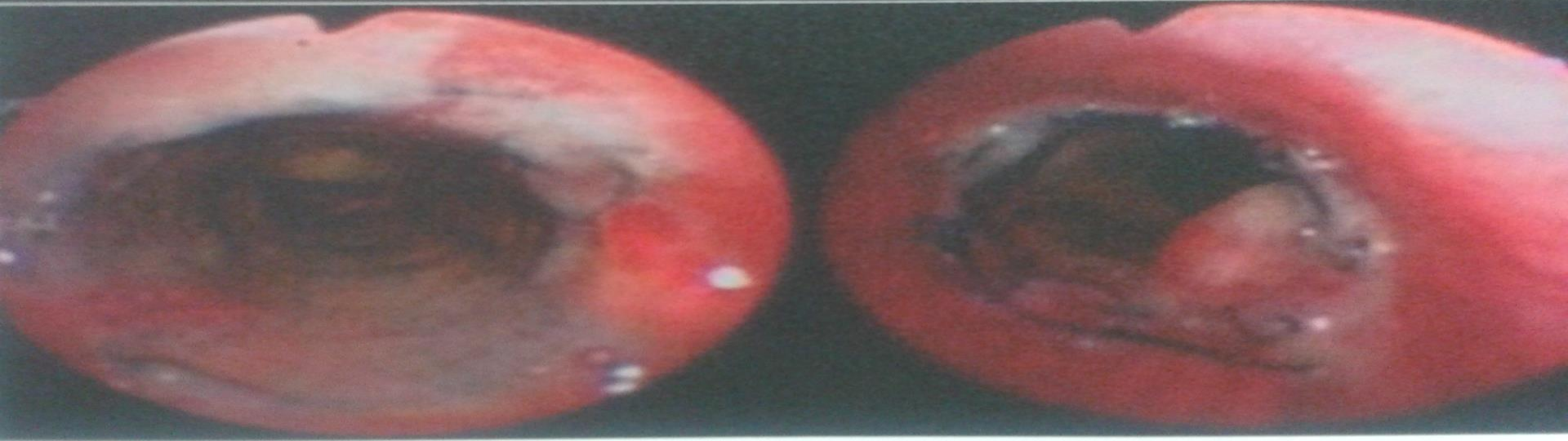
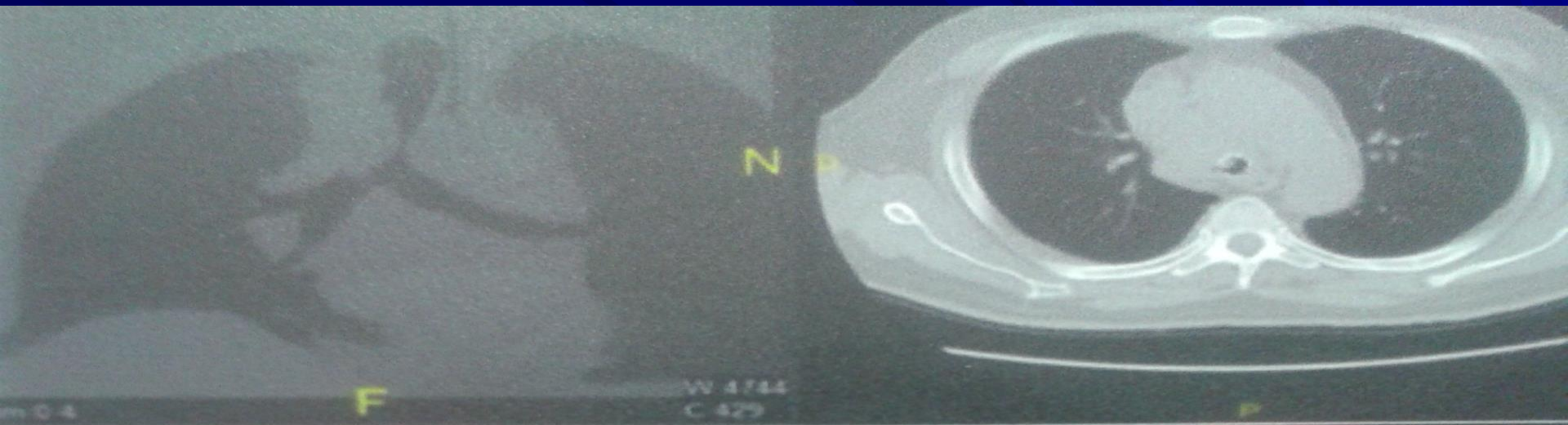
г



Пневмониеподобная форма БАР



Эндобронхиальные и медиастинальные метастазы почечноклеточного рака



Endobronchial and mediastinal metastasis of renal cell tumor, managed with resection and stent

Опухолевые маркеры (ОМ)

- «Большинство опухолевых маркёров являются сложными белками с углеводным или липидным компонентом».
- «Опухолевые маркёры синтезируются опухолевыми клетками в значительно больших количествах, чем в нормальных»

Опухолевые маркеры (ОМ)

- NSE – нейроспецифическая енолаза
- РЭА – карциноэмбриональный антиген -
(раковоэмбриональный)

При
мелко
клеточ
ном
раке

Опухолевые маркеры (ОМ)

- CYFRA 21-1 – цитокератиновый фрагмент – маркер плоскоклеточного рака;
- РЭА – карциноэмбриональный антиген - при плоскоклеточном раке;
- РЭА, CYFRA 21-1, СА-125 – при аденокарциноме;

Опухолевые маркеры (ОМ)

- CYFRA 21-1, РЭА – при крупноклеточном раке;
- «С помощью ОМ в некоторых случаях можно оценить эффективность проводимой терапии, обнаружить рецидив опухоли и МТС за несколько месяцев до их клинического проявления».

Таргетная терапия рака лёгких

- Target – цель, мишень (англ.)
- Наиболее изученными мишенями для таргетной терапии являются:
 - Рецептор эпидермального фактора роста
EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor
 - Фактор роста эндотелия сосудов
VEGF – Vessels Endothelial Growth Factor

Таргетная терапия рака лёгких

- VEGF – Vessels Endothelial Growth Factor – является основным медиатором ангиогенеза в опухоли.
- Препарат Авастин (бевацизумаб) – гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывается с VEGF и блокирует его взаимодействие с рецепторами. Рост сосудов в опухоли прекращается, и опухоль регрессирует.

Таргетная терапия рака лёгких

- В исследовании E4599 показано, что Авастин в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели в комбинации с карбоплатином (противоопухолевый химиопрепарат на основе платины - Pt) и паклитакселом в дозе 200 мг/м² статистически значимо увеличивал медиану общей выживаемости с 10,3 месяцев до 12,3 месяцев; $p=0,003$).

Таргетная терапия рака лёгких

- Наилучший результат был получен при аденокарциномах, где медиана общей выживаемости составила 14,2 мес., по сравнению с 10,3 мес. в группе больных, получавших только химиотерапию.

Таргетная терапия рака лёгких

- Таким образом, Авастин (бевацизумаб) стал первым таргетным препаратом, добавление которого к платиновым дуплетам позволило преодолеть порог однолетней выживаемости у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком лёгкого (НМЛРЛ).

Таргетная терапия рака лёгких

- Ещё одной мишенью, которая играет важную роль в процессе роста опухоли, является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Его гиперэкспрессия часто отмечается при НМЛРЛ.
- Наибольший клинический опыт накоплен в отношении ингибиторов тирозинкиназы эпидермального фактора роста (ИТК EGFR).

Таргетная терапия рака лёгких

- Препараты этой группы обратимо конкурируют с АТФ за связывание с активным участком внутриклеточного домена (фрагмента) тирозинкиназы, и таким образом ингибируют фосфорилирование EGFR. Итогом является торможение аномальной клеточной пролиферации, инвазии и метастазирования.

Таргетная терапия рака лёгких

- В настоящее время в России зарегистрировано два ИТК для лечения местно-распространённого или метастатического НМЛРЛ:
 - Тарцева (эрлотиниб);
 - Иресса (гефитиниб)

Таргетная терапия рака лёгких

- В исследовании BR.21 показано, что медиана общей выживаемости больных НМЛРЛ в группе эрлотиниба составила 6,7 мес., а в группе плацебо – 4,7 мес.

Таргетная терапия рака лёгких

- В другом исследовании изучена активность эрлотиниба у 101 больного с диссеминированным БАР.
- Ответ на лечение получен у 22% больных в общей группе и у 83% с наличием EGFR в ткани опухоли.

Неуспех лечения лёгочной аденокарциномы ингибитором тирозинкиназы

Sequential Expression Of Lung Adenocarcinoma And Small Cell Carcinoma After Tyrosine Kinase Inhibitor Used- a case report

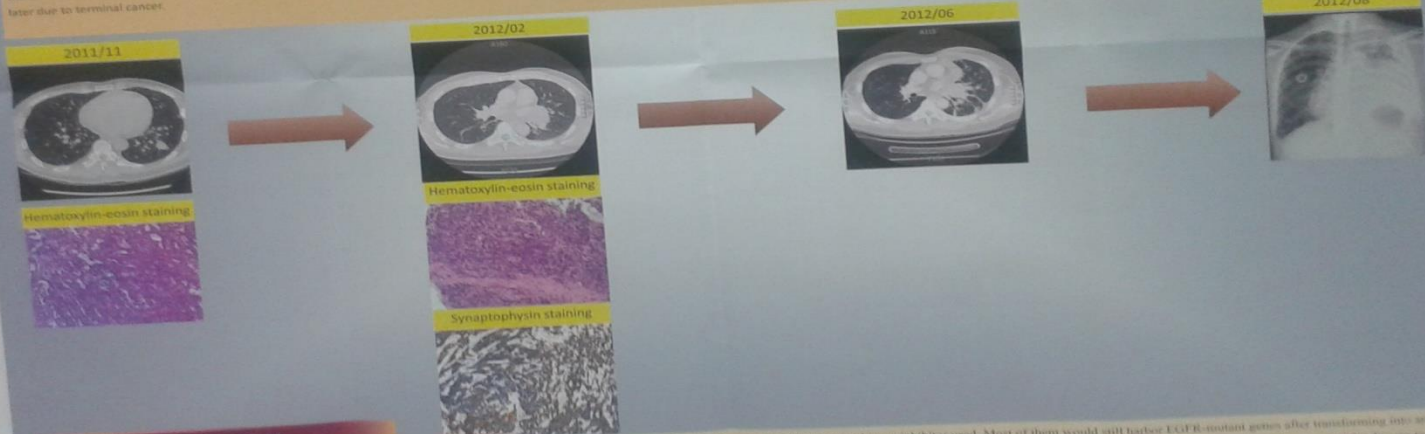
Chiao-Hung Wang¹, Chao-Chi Ho², Chong-Jen Yu²
Department of Internal Medicine; and Chest medicine, Taipei City Hospital, Jen-Ai branch, Taiwan¹.
Department of Chest Medicine, National Taiwan University Hospital, Taiwan²

Introduction:

Lung cancer with mutations in the epidermal growth factor receptor is responsive to tyrosine kinase inhibitors. However, drug resistance developed about 12 months after tyrosine kinase inhibitors were used. Several mechanisms were discussed including developing of EGFR (T790M), amplification of the MET receptor tyrosine kinase and transforming to small cell lung cancer. According to Sequist, who had performed a systemic genetic and histological analysis of tumor biopsy from 37 patients with drug-resistant non-small cell lung cancers, most common type of resistance is developing of EGFR (T790M). Here, we report a case with small cell carcinoma transformation after Tyrosine Kinase inhibitor used.

Case report:

A 45-year-old man was afflicted with dry cough, hoarseness and body weight loss for 4 months. He sought medical help and lung adenocarcinoma with bilateral lung, brain, mediastinal and supraclavicle lymph node, left 6th rib, left tibia metastasis was diagnosed after left supraclavicle lymph node biopsy. He started to receive Gefitinib since 2011/11 after the genetic survey revealed positive EGFR mutation (Exon 19 deletion). However, disease progressed with the presentation of enlarged left hilar mass and appearance of left side pleural effusion after 4 months treatment of Gefitinib. We drained out the effusion and sent for series studies. And surprisingly, the cytology of effusion revealed small cell carcinoma. For further confirmed the cell type, we arrange bronchoscope biopsy for left lung mass. The result revealed small cell carcinoma also, and it harbored the same EGFR mutation gene. Therefore, we discontinued Gefitinib use and shift to chemotherapy with cisplatin and etoposide. Initially, the disease was controlled under cisplatin and etoposide. However, pericardial seeding and extensive lymphadenopathy were found 4 months later. So we shift chemotherapy to topotecan for further controlled but in vain. The patient died 2 months later due to terminal cancer.



Discussion and summary:

Seldom case reports have described patients with EGFR-mutant metastatic adenocarcinoma would transform into small cell carcinoma after tyrosine kinase inhibitor used. Most of them would still harbor EGFR-mutant genes after transforming into small cell carcinoma. Such presentation may be a hint of the existence of a pluripotent population of EGFR-mutant cancer cells or cancer stem cells. Due to such presentation, we suggest repeatedly assessing cancers throughout the course of the disease to clarify the actual cause of resistance.