**ГЛАВА 17**

**РАК ЛЕГКОГО (ICD-OC34)**

Таблица 17.1

Основные статистические показатели С34

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 4261 | 4371 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 45 | 46 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 18,4 | 17,8 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 17,8 | 14,7 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 39,0 | 37,0 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 24,8 | 30,5 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 53,3 | 49,2 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 3026 | 2987 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 31,9 | 31,4 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 70,9 | 68,3 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 9749 | 10296 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 38,0 | 36,3 |

Таблица 17.2

Гистологическая классификация (ВОЗ, 2015 г.).

|  |  |
| --- | --- |
| **Аденокарцинома:**8140/3 | |
| Лепидик | 8250/3 |
| Ацинарная | 8551/3 |
| Папиллярная | 8260/3 |
| Микропапиллярная | 8265/3 |
| Солидная | 8230/3 |
| Инвазивная муцинозная | 8253/3 |
| Смешанная инвазивная и неинвазивная муцинозная | 8254/3 |
| Коллоидная | 8480/3 |
| Фетальная | 8333/3 |
| Кишечного типа | 8144/3 |
| Минимально инвазивная аденокарцинома | |
| Немуцинозная | 8256/3 |
| Муцинозная | 8257/3 |
| Прединвазивные поражения | |
| Атипическая аденоматозная гиперплазия | 8250/0 |
| Аденокарцинома in situ |  |
| Немуцинозная | 8250/2 |
| Муцинозная | 8253/2 |
| **Плоскоклеточный рак**8070/3 | |
| Ороговевающий | 8071/3 |
| Неороговевающий | 8072/3 |
| Базалоидныйя плоскоклеточный рак | 8083/3 |
| Прединвазивные поражения | |
| Плоскоклеточный рак in situ | 8070/2 |
| **Нейроэндокринные опухоли** | |
| Мелкоклеточный рак | 8041/3 |
| Комбинированный мелкоклеточный рак | 8045/3 |
| Крупноклеточный нейроэндокринный рак | 8013/3 |
| Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак | 8013/3 |
| Карциноидные опухоли | |
| Карциноид типичный | 8240/3 |
| Карциноид атипический | 8249/3 |
| Прединвазивные поражения | |
| Диффузная идиопатическая легочная клеточная  нейроэндокринная гиперплазия | 8040/0 |
| **Крупноклеточный рак** | 8012/3 |
| **Железисто-плоскоклеточный рак** | 8560/3 |
| **Саркоматозный рак** | |
| Плеоморфная карцинома | 8022/3 |
| Веретеноклеточная карцинома | 8032/3 |
| Гигантоклеточная карцинома | 8031/3 |
| Карциносаркома | 8980/3 |
| Легочная бластома | 8972/3 |
| **Неклассифицируемый рак** | |
| Лимфоэпителиомоподобный рак | 8082/3 |
| NUT карцинома | 8023/3 |
| **Рак бронхиальных желез** | |
| Мукоэпидермоидный рак | 8430/3 |
| Аденокистозный рак | 8200/3 |
| Эпителиально-миоэпителиальный рак | 8562/3 |
| Плеоморфная аденома | 8940/0 |

# 

# **TNM Классификация (8-я редакция, 2017 г.).**

Классификация применима к раку легкого, включая немелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак и бронхопульмонарные карциноидные опухоли. Это не касается сарком и других редких опухолей.

Должно быть гистологическое подтверждение болезни и разделение случаев по гистологическому типу.

**Анатомические части**

Главный бронх (С34.0)

Верхняя доля (С34.1)

Средняя доля (С34.2)

Нижняя доля (С34.3)

**Регионарные лимфатические узлы**

Регионарными лимфоузлами являются внутригрудинные узлы (медиастинальные, корневые, долевые, междолевые, сегментарные и субсегментарные), лестничные и надключичные лимфатические узлы.

**Клиническая классификация TNM**

**Т – первичная опухоль**

|  |  |
| --- | --- |
| Тх | Первичная опухоль не может быть оценена или опухоль, доказанная наличием злокачественных клеток в мокроте или бронхиальных смывах, но не выявляемая при лучевой диагностике или бронхоскопии |
| Т0 | Нет доказательства первичной опухоли |
| Tis | Рак in situа |
| Т1 | Опухоль 3см и менее в наибольшем измерении, окруженная легочной паренхимой или висцеральной плеврой, без инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (т.е. не в главном бронхе)b |
| T1mi | Минимально инвазивная аденокарциномаc |
| T1a | Опухоль размером 1см или меньше в наибольшем измеренииb |
| Т1b | Опухоль размером более 1 см, но не более 2см в наибольшем измеренииb |
| Т1c | Опухоль более 2см, но не более 3см в наибольшем измеренииb |
| Т2 | Опухоль более 3см, но не более 5см, или опухоль с любой из этих характеристикd:  поражает главный бронх независимо от расстояния до карины, но без вовлечения карины  поражает висцеральную плевру,  сопровождается ателектазом или обструктивным пневмонитом, который распространяется до прикорневой области, вовлекая как часть, так и все легкое |
| Т2а | Опухоль более 3см, но не более 4см в наибольшем измерении |
| Т2b | Опухоль более 4см, но не более 5см в наибольшем измерении |
| Т3 | Опухоль более 5см, но не более 7 см или опухоль, которая непосредственно поражает что-либо из следующего: париетальную плевру, грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагмальный нерв, перикард; или отдельный опухолевый узел (узлы) в той же доле |
| Т4 | Опухоль более 7 см или любого размера, которая поражает любое из следующего: диафрагму, средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный гортанный нерв, пищевод, тела позвонков, карину; отдельный опухолевый узел (узлы) в другой доле на стороне поражения |

**N – регионарные лимфатические узлы**

|  |  |
| --- | --- |
| NХ | Регионарные лимфоузлы невозможно оценить |
| N0 | Нет метастазов в регионарных лимфоузлах |
| N1 | Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных прикорневых лимфоузлах и внутрилегочных узлах, включая поражение путем прорастания опухолью |
| N2 | Метастазы в ипсилатеральных средостенных и/или субкаринальных лимфоузлах |
| N3 | Метастазы в контралатеральных лимфоузлах средостения, контралатеральных корневых, ипсилатеральных или контралатеральных прескаленных или надключичных лимфоузлах |

**М – отдаленные метастазы**

|  |  |
| --- | --- |
| М0 | Нет отдаленных метастазов |
| М1 | Отдаленные метастазы |
| М1а | Отдельный опухолевый узел (узлы) в контралатеральной доле; метастазы по плевре или перикарду, злокачественный плевральный или перикардиальный выпотe |
| M1b | Одиночный вне грудной метастаз в одном органеf |
| М1c | Множественные вне грудные метастазы в одном или нескольких органах |

Примечание:

a. Включает аденокарциному insitu и плоскоклеточный рак insitu.

b. Необычное поверхностное распространение опухоли любого размера с инвазивным компонентом, ограниченным стенкой бронха, которая может распространяться проксимально к главному бронху, также классифицируется как Т1а.

c. Одиночнаяаденокарцинома (не более, чем 3 см в наибольшем измерении) преимущественным типом роста лепидик и глубиной инвазии не более, чем 5 ммв наибольшем измерении в любом одном фокусе.

d. T2 опухоли с этими характеристиками классифицируются как T2a, если размер составляет 4 см или меньше, или не может быть определенe и T2bпри размере более 4 см, но не больше 5 см.

e. Большинство плевральных (перикардиальных) выпотов при раке легкого происходят из-за опухоли. У немногих пациентов, однако, многочисленные микроскопические исследования плевральной (перикардиальной) жидкости на опухоль отрицательные, и жидкость не геморрагическая и не экссудат. Когда эти данные и клиническая оценка указывают, что выпот не связан с опухолью, выпот следует исключить как элемент стадирования, и пациента следует классифицировать как М0.

f. Включает поражение одного не регионарного лимфоузла.

**Патологическая классификация pTNM**

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

Гистологическое исследование образца(ов) прикорневой и медиастинальной лимфаденэктомии обычно включает 6 или более лимфоузлов. Три из этих узлов должны быть медиастинальными, включая субкарнальные узлы, и 3 – из узлов N1. Желательно обозначать лимфоузлы в соответствии со схемой и таблицей определений IASLC, приведенными в дополнении TNM. Если все исследованные лимфоузлы не поражены, но их количество меньше, классифицируются как pN0.

Таблица 17.3

Группировка по стадиям

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Скрытый рак | ТХ | N0 | М0 |
| Стадия 0 | Tis | N0 | М0 |
| Стадия IA | T1 | N0 | M0 |
| Стадия IA1 | Tmi,T1a | N0 | M0 |
| Стадия IA2 | Т1b | N0 | М0 |
| Стадия IA3 | Т1c | N0 | М0 |
| Стадия IB | T2a | N0 | M0 |
| Стадия IIA | Т2b | N0 | М0 |
| Стадия IIB | Т1a-c,Т2a,b  Т3 | N1  N0 | М0  М0 |
| Стадия IIIA | Т1а-c, Т2а,b  Т3  Т4 | N2  N1  N0, N1 | М0  М0  М0 |
| Стадия IIIB | Т1а-c, Т2а,b  T3, Т4 | N3  N2 | М0  М0 |
| Стадия IIIC | T3, Т4 | N3 | М0 |
| Стадия IV | Любая Т | ЛюбаяN | М1 |
| Стадия IVА | Любая Т | Любой N | М1а,в |
| Стадия IV | Любая Т | Любой N | М1с |

**Прогностические факторы – немелкоклеточный рак легкого**

Таблица 17.4

Прогностические факторы у радикально оперированных пациетов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические  факторы | Определяемые опухолью | Связанные с пациентом | Прочие |
| Главные | Категория Т  Категория N  Метастаз в л/узле с выходом за капсулу | Потеря веса  Общее состояние | Края отсечения  Адекватность медиастинальной лимфодиссекции |
| Дополнительные | Гистологический тип  Степень дифференцировки  Инвазия сосудов  Размер опухоли | Пол |  |
| Новые и  перспективные | Молекулярные/  биологические маркеры | Качество жизни  Семейный статус |  |

Таблица 17.5

Прогностические факторы при распространенном(местно-распространенном или метастатическом) немелкоклеточном раке легкого

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогностические  факторы | Определяемые опухолью | Связанные с пациентом | Прочие |
| Главные | Стадия  Обструкция верхней полой вены  Одиночный метастаз  Количество пораженных групп лимфоузлов | Потеря веса  Общее состояние | Химиотерапия  Таргетная терапия |
| Дополнительные | Количество органов с метастазами  Плевральный выпот  Метастазы в печени  Гемоглобин  Лактатдегидрогеназа  Альбумин | Пол  Выраженность симптомов |  |
| Новые и  перспективные | Молекулярные/  биологические маркеры | Качество жизни  Семейный статус  Тревога/  депрессия |  |

Таблица 17.6

Анатомо-топографические границы групп лимфоузлов легких и средостения

|  |  |
| --- | --- |
| **№ и название групп лимфоузлов** | **Анатомические границы** |
| 1 Лимфоузлы нижние шейные,  надключичные и яремной вырезки | Верхняя: нижний край перстневидного хряща  Нижняя: ключицы и верхний край рукоятки грудины  Середина шейной части трахеи является границей для правых и левых лимфоузлов (1R, 1L) |
| 2 Верхние паратрахеальныелимфоузлы | 2R Верхняя: верхушка правого легкого и плевральной полости, верхний край рукоятки грудины  Нижняя: пересечение нижнего края левой плечеголовной вены с трахеей  2L Верхняя: верхушка левого легкого и плевральной полости, верхний край рукоятки грудины  Нижняя: верхний край дуги аорты  Левая боковая стенка трахеи является границей 2R и 2L |
| 3 Преваскулярные и ретротрахеальные  Лимфоузлы | 3а Преваскулярные  Справа  Верхняя: верхушка грудной полости  Нижняя: уровень карины трахеи  Передняя: задняя поверхность грудины  Задняя: передняя поверхность верхней полой вены  Слева  Верхняя: верхушка грудной полости  Нижняя: уровень карины трахеи  Передняя: задняя поверхность грудины  Задняя: левая сонная артерия  3p: Ретротрахеальные  Верхняя: верхушка грудной полости  Нижняя: уровень карины трахеи |
| 4 Нижние паратрахеальные лимфоузлы | 4R: правые паратрахеальные и претрахеальные лимфоузлы, расположенные до левой боковой границы трахеи  Верхняя: пересечение нижнего края левой плечеголовной вены с трахеей  Нижняя: нижний край v. azygos  4L: левые паратрахеальные лимфоузлы, расположенные между левым боковым краем трахеи и артериальной связкой  Верхняя:верхний край дуги аорты  Нижняя: верхний край левой легочной артерии |
| 5 Субаортальные (аорто-легочного окна)  Лимфоузлы | Расположены кнаружи от артериальной связки  Верхняя:нижний край дуги аорты  Нижняя: верхний край левой легочной артерии |
| 6 Парааортальные лимфоузлы | Расположены на дуге аорты в впереди и кнаружи от восходящей аорты  Верхняя:касательная линия к верхнему краю дуги аорты  Нижняя: нижняя граница дуги аорты |
| 7 Субкаринальные лимфоузлы | Верхняя: карина трахеи  Нижняя: верхняя граница нижнедолевого бронха слева, нижняя граница промежуточного бронха справа |
| 8 Параэзофагеальные лимфоузлы | Расположены вдоль пищевода справа или слева от средней линии, исключая субкаринальные лимфоузлы  Верхняя: верхняя граница нижнедолевого бронха слева, нижняя граница промежуточного бронха справа  Нижняя: диафрагма |
| 9 Лимфоузы легочной связки | Расположены в легочной связке  Верхняя: нижняя легочная вена  Нижняя: диафрагма |
| 10 Лимфоузлы корня легкого | Прилежат к главным бронхам и сосудам корня легкого, включая проксимальные части легочных вен и легочных артерий  Верхняя: нижний край v. azygos справа, верхний край легочной артерии слева  Нижняя: зона междолевых лимфоузлов |
| 11 Междолевые лимфоузлы | Расположены между долевыми бронхами. Справа выделяют дополнительные подкатегории:  #11s: между верхним долевым бронхом и промежуточным  #11i: между среднедолевым и нижнедолевым бронхами |
| 12 Долевые лимфоузлы | Прилежат к долевым бронхам |
| 13 Сегментарные лимфоузлы |  |
| 14 Субсугментарные лимфоузлы | Прилежат к субсегментарным бронхам |

Границы между правыми и левыми группами 2 и 4 лимфоузлов проходит по левому краю трахеи.

# **Диагностические мероприятия.**

## 

## Морфологическая верификация опухоли.

Периферический рак – микроскопическое исследование мазков из субсегментарного и сегментарного бронхов пораженного сегмента легкого, взятых при фибробронхоскопии. Интраоперационно для морфологического подтверждения выполняется пункционная биопсия опухоли, при ее неэффективности – атипичная резекция легкого с опухолью (при небольших и поверхностно расположенных опухолях) или биопсия опухоли в случае невозможности атипичной резекции. У неоперируемых пациентовс периферическим раком легкого при отрицательных данных бронхоскопии выполняется трансторакальная пункционная биопсия опухоли тонкой иглой под рентгенологическим контролем.

Центральный рак – биопсия опухоли при фибробронхоскопии с последующим цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала.

Отдаленные метастазы – пункционная биопсия тонкой иглой под контролем УЗИ или КТ при поражении печени, почек, надпочечников. Пункционная или эксцизионная биопсия метастазов в периферических лимфоузлах и мягких тканях.

## 

## Лабораторные исследования.

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, Са общий);

коагулограмма (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген) - на этапе предоперационной подготовки.

**Функциональные исследования.**

электрокардиография,

определение функции внешнего дыхания (OФВ1),

высота подъема по лестнице (лестничный тест),

**Молекулярно-генетические исследования** проводятся у пациентов с распространенным НМКРЛ, если предполагается таргетная терапия.

**Мутации гена EGFR**наблюдаются в 10–15% аденокарцином среди пациентов европейских популяций. Эти мутации характерны для женщин, пациентов молодого возраста и некурящих.

Сенсибилизирующие мутации – делеции внутри рамки считывания в 19 экзоне (Exon19del), точковые мутации (L858R, L861Q) в 21 экзоне и в 18 экзоне (G719X), указывают на эффективность таргентной терапии ингибиторами тиразинкиназы EGFR.

Мутации в 20 экзоне свидетельствуют о резистентности к ингибиторам ТК.

Мутация T790M указывает на приобретенную резистентность к ингибиторам ТК.

**Перестройка гена ALK**выявляется у 2–7% пациентов с аденокарциномой, чаще у некурящих мужчин молодого возраста. Определяет чувствительность к терапии ингибиторами ALK – кризотинибом и др.

**Перестройка гена ROS1** встречается в 1–2% пациентов с аденокарциной, чаще у молодых некурящих женщин. Определяет чувствительность к кризотинибу.

**Мутации гена KRAS**встречаются в 25–38% при аденокарциноме и, обычно, не сочетаются с мутациями EGFR и перестройками ALK и ROS1. Указывают на неэффективность таргетной терапии.

**Определение степени распространенности опухоли.**

Фибробронхоскопия выполняется у всех пациентов с I–III стадией.

Стандартным исследованием при оценке операбельности пациентов является компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости (печень, надпочечники). При центральном раке легкого показана КТ с контрастированием. При раке легкого с синдромом Панкоста дополнительно выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ).

При мелкоклеточном раке легкого для стадирования выполняется КТ головного мозга или МРТ, а также исследование стернального пунктата на наличие опухолевых клеток при анемии, нейтропении или тромбоцитопении.

У пациентов с клинической II–III стадией рака легкого, подлежащих хирургическому лечению или лучевой терапии по радикальной программе, выполняется ФДГ ПЭТ/КТ. Выявленные отдаленные одиночные метастазы требуют морфологического подтверждения.

У пациентов с массивным метастатическим поражением лимфоузлов средостения, когда невозможно измерить отдельный лимфоузел, КТ оценка поражения лимфоузлов средостения является достаточной.

Необходимо исключить метастатическое поражение лимфоузлов средостения путем биопсии, если:

– имеются увеличенные лимфоузлы в средостении (≥1 см в наименьшем измерении) по данным КТ;

– выявляются метаболически активные лимфоузлы средостения по данным ФДГ ПЭТ/КТ;

Инвазивная оценка медиастинальных лимфоузлов производится с помощью медиастиноскопии. Также, может применяться трансбронхиальная игольная биопсия (группы лимфоузлов № 1,2,4,7) и пищеводная ультразвуковая эндоскопия (группы лимфоузлов № 1,2,4,7,8,9). Биопсия лимфоузлов № 5–6 производится при парастернальной медиастиноскопии или видео-ассистированной тораскопии (ВАТС).

ВАТС выполняется, также, при наличии КТ признаков распространения опухолевого процесса на структуры средостения (аорту, легочный ствол, миокард, позвоночник, верхнюю полую вену), диссеминации по плевре и метастазов в противоположном легком для подтверждения распространенности опухоли. В случае невозможности проведения ВАТС, а также ее неинформативности, завершающим методом диагностики распространенности опухоли служит диагностическая торакотомия.

При мелкоклеточном раке легкого для стадирования выполняется КТ головного мозга, а также исследование стернального пунктата на наличие опухолевых клеток при анемии, нейтропении или тромбоцитопении.

Сцинтиграфия костей (если невозможна ПЭТ/КТ)выполняется при подозрении на наличие метастазов (повышение уровня щелочной фосфатазы, Са в сыворотке крови, боли). Положительные данные сцинтиграфии у операбельных пациентов должны быть подтверждены рентгенологическим исследованием или биопсией.

Метастазы в печени и надпочечнике, по данным КТ и/или ФДГ ПЭТ/КТ, по возможности верифицируются с помощью пункционной биопсии. Метастаз в левом надпочечнике может быть верифицирован при пищеводной ультразвуковой эндоскопии. Очаги небольших размеров, недоступные для биопсии, когда распространенность первичной опухоли соответствует I–IIстадии, не являются противопоказанием для хирургического лечения.

**Общие принципы лечения.**

## 

## Хирургическое лечение рака легкого

**Немелкоклеточный рак**

**I стадия**

Лобэктомия с полной медиастинальной лимфодиссекцией на стороне поражения является минимальным стандартным объемом радикального хирургического вмешательства. Операция может выполняться с применением видео-ассистированной торакоскопической техники.

Сублобарные резекции допустимы у пациентов с низкими функциональными показателями, если лобэктомия сопряжена с высоким операционным риском. Края резекции легкого должны отстоять от опухоли не менее, чем на 2 см.

Морфологическому исследованию подвергаются все регионарные лимфоузлы, маркированные хирургом согласно таблице 5.

II стадия

Объем оперативного вмешательства определяется степенью распространения и локализацией опухолевого поражения. Поражение в пределах паренхимы одной доли или локализация проксимального края карциномы на уровне сегментарных бронхов или дистальных отделов долевого является основанием для выполнения лобэктомии, в том числе с клиновидной резекцией главного и промежуточного бронхов.

При опухолевом поражении устья верхнедолевого бронха справа может быть выполнена лобэктомия с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов, в т.ч. с резекцией и пластикой легочной артерии. Локализация опухоли в проксимальном отделе нижнедолевого бронха требует выполнения нижней билобэктомии.

При распространении опухоли на промежуточный бронх, главный бронх, а также на паренхиму другой доли выполняется пульмонэктомия. К данному объему операции прибегают также при метастатическом поражении внутрилегочных лимфоузлов за пределами пораженной доли.

При расширенных операциях резекция смежных структур должна производиться в пределах здоровых тканей, что подтверждается срочным морфологическим исследованием краев резекции.

В крае отсечения бронха при морфологическом исследовании не должно быть опухолевых клеток. При невозможности проведения срочного морфологического исследования край отсечения бронха должен отстоять не менее 15 мм от опухоли.

При метастатическом поражении более 2 групп лимфоузлов N1 после операции проводится адъювантная химиотерапия в количестве 4 курсов (схема 1).

**III стадия**

IIIA стадия НМРЛ – неоднородная группа опухолей, различающихся как своим размером, наличием инвазии в окружающие структуры средостения, так и характером поражения медиастинальных лимфоузлов.

При T3N1 технически всегда выполнима расширенная пульмонэктомия с резекцией грудной стенки или перикарда в сочетании с полной медиастинальной лимфодиссекцией. При центральном раке с инвазией легочных сосудов до перикарда, выполняется интраперикардиальная обработка сосудов. При поражении внутриперикардиальных отрезков и устьев легочных вен выполняется резекция левого предсердия с помощью линейного сшивающего аппарата или путем наложения сосудистого зажима на предсердие с последующим ручным швом.

Если опухоль переходит на главный бронх, возможна бронхопластическая лобэктомия или трахеопластическая пульмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи (клиновидной или циркулярной).

Лечебная тактика при T1-3N2 определяется характером поражения медиастинальных лимфоузлов:

– одиночные метастазы в пределах 1–2 групп медиастинальных лимфоузлов, выявляемые при торакотомии, не должны служить причиной отказа от радикальной операции. После операции проводятся 4 курса адъювантной химиотерапии (схема 1).

–при поражении одиночных медиастинальных лимфоузлов, выявляемом инвазивными методами стадирования до операции, лечение следует начинать с 2 курсов неоадъювантной химиотерапии (схема 1) с последующим хирургическим вмешательством у пациентов без признаков прогрессирования опухоли. После операции проводятся 2 курса адъювантной химиотерапии (схема 1).

–при более распространенном поражении медиастинальных лимфоузлов (3 группы и более) хирургическое вмешательство не рекомендуется в связи с плохими отдаленными результатами, кроме случаев осложненного течения заболевания (кровохарканье, распад и др.).

У отдельных пациентов с НМРЛ T4N0-2 при врастании опухоли в крупные сосуды средостения (верхняя полая вена, аорта), левое предсердие, тела позвонков или трахею возможно выполнение радикальной операции с резекцией вовлеченных структур. При не осложненном течении лечение следует начинать с 2 курсов неоадъювантной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством у пациентов без признаков прогрессирования опухоли. После операции у пациентов с pN2 проводятся 2 курса адъювантной химиотерапии. При отсутствии соответствующего медицинского обеспечения пациенты направляются в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Пациенты с НМРЛ IIIB (N3) стадии с являются неоперабельными.

После нерадикальной операции (R1–2) выполняется ререзекция, если возможно, или проводится химиолучевая терапия в РОД 2Гр до СОД 54Гр (при R1) и СОД 66Гр (при R 2) либо при невозможности проведения химиотерапии – лучевая терапия в РОД 2Гр до СОД 60Гр (при R 1) и СОД 70Гр (при R2) на зоны опухолевого поражения.

**IV стадия.**

При IV стадии НМРЛ хирургическое лечение оправдано при резектабельном РЛ и синхронном одиночном метастазом в головном мозгу или надпочечнике, а также при метахронных одиночных метастазах в этих органах, развившихся после резекции легкого.

При немелкоклеточном раке легкого и синхронном одиночном метастазе в головном мозгу тактика лечения тактика лечения должна определяться консилиумом с участием торакального хирурга, радиационного онколога, химиотерапевта и нейрохирурга с обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза. При возможности на первом этапе выполняется хирургическое удаление метастаза и адъювантная лучевая терапия с последующей радикальной операцией на легком при отсутствии прогрессирования процесса.

При синхронном метастазе в печени или надпочечнике возможно одномоментное выполнение радикальной операции на легком и этих органах.

При одиночном метастазе в противоположном легком (М1а, IV стадия) хирургическое лечение, если возможно, выполняется поэтапно, как при двух синхронных первичных опухолях.

Паллиативные операции при раке легкого выполняются по жизненным показаниям, если возможно: при распаде в опухоли или ателектазе и угрозе легочного кровотечения.

Для реканализации трахеи и главных бронхов при опухолевой обструкции могут применяться стентирование, лазерная и фотодинамическая терапия. При трахео-пищеводном свище показана установка пищеводного стента.

**Мелкоклеточный рак.**

Хирургическому лечению подлежат пациенту с распространенностью опухоли T1–2N0. Принципы хирургического лечения те же, что и при немелкоклеточном раке легкого.

После операции проводится 4 курса адъювантной химиотерапии (схемы 3–4) с профилактическим облучением головного мозга в СОД 25Гр (10 фракций по 2,5Гр) либо 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю) между 2-м и 3-м курсами химиотерапии.

При большем распространении опухоли без отдаленных метастазов показано химиолучевое лечение. У пациентов с отдаленными метастазами проводится химиотерапия, лучевая терапия может применяться у отдельных пациентов с паллиативной целью.

**Лучевая (химиолучевая) терапия немелкоклеточного рака легкого по радикальной программе.**

Лучевая терапия при немелкоклеточном раке легкогораке проводится с использованием конформного 3D, IMRT, VMAT или 4D планирования (при наличии соответствующих радиотерапевтических установок). При проведении предлучевой подготовки целесообразно использовать данные ПЭТ-КТ исследования при возможности.

Лучевая (химиолучевая) терапия проводится пациентам, которым радикальное хирургическое лечение не показано в связи с функциональным состоянием, при отказе пациента от хирургического лечения или при первично нерезектабельной опухоли IIIА-B стадии.

Абсолютными противопоказаниями для облучения являются:

интроскопически определяемое прорастание опухолью слизистой пищевода, некупируемое состояние пациента по шкале Карновского 40% и менее.

Относительными противопоказаниями являются:

наличие рентгенологически определяемого распада центральной опухоли бронхов более 1см в диаметре, сопровождающегося кровохарканьем,

тяжелые инфекционные осложнения (эмпиема плевры, абсцедирование в ателектазе и др.) и острые инфекционные заболевания,

активная форма туберкулеза легких,

анемия (Hb<80г/л), лейкопения (Л<2,0х109/л), тромбоцитопения (Тр <75×109/л),

выраженные нарушения функции жизненноважных органов и систем: сердечно-сосудистой системы (недостаточность IIB ст. и более), печени (билирубин >60 ммоль/л), почек (креатинин >165мкмоль/л),

перенесенный инфаркт миокарда и инсульт,

психические расстройства в период обострения.

При наличии относительных противопоказаний лучевую терапию следует отложить до их устранения либо тактику специального лечения определить консилиумом.

Методика лучевой (химиолучевой) терапии немелкоклеточного рака легкого по радикальной программе.

В случае невозможности проведения хирургического лечения у пациентов I-II стадии при отсутствии противопоказаний проводится лучевая, а при III стадии заболевания – химиолучевая терапия по радикальной программе в РОД 2Гр СОД 66–70 Гр (при лучевой) и СОД 60–70Гр (при химиолучевой терапии). При проведении химиолучевой терапии предпочтительно использовать одновременное (конкурентное) проведение лекарственного и лучевого компонентов лечения последовательному. Целесообразность проведения химиолучевой терапии и ее особенности определяются совместным осмотром химиотерапевта и радиационного онколога. При наличии морфологически подтвержденного опухолевого плеврита и\или перикардита лечение проводится как при IV стадии заболевания.

Объем облучения при дистанционной лучевой терапии включает при центральном раке опухоль и зону регионарного метастазирования. При периферическом раке легкого добавочный объем тканей за пределами границ опухоли определяется степенью смещения опухоли при дыхании пациента. Лучевая терапия по радикальной программе, а также как компонент комбинированного и комплексного лечения, должна проводиться в условиях объемного (3D) планирования и конформного облучения. При проведении паллиативного и симптоматического лучевого лечения при планируемой СОД, не превышающей 40 Гр, возможно использование лучевой терапии после двухмерного (2D) планирования.

Облучение осуществляется тормозным излучением линейного ускорителя или при отсутствии ускорительной техники фотонным излучением на гамма-терапевтических установках.

При проведении конформной лучевой терапии в условиях объемного планирования в объем облучения (GTV) включаются все определяемые по данным клинического, инструментального и рентгенологического (включая ПЭТ) опухолевые очаги (первичная опухоль и регионарные лимфоузлы). При отсутствии данных ПЭТ исследования в объем облучения включается первичная опухоль и все лимфоузлы размером более 1 см, выявляемые при КТ исследовании в зонах, определяемых как пораженные. При центральном раке легкого для клинического объема облучения (СTV) к GTV добавляется зона в 1см во всех направлениях и для планируемого объема облучения (РTV) к СTV добавляется зона в 0,5 см во всех направлениях. При периферическом раке легкого для первичного очага РTV определяется индивидуально в зависимости от смещения опухоли при дыхании, а для регионарных лимфоузлов РTV соответствует таковой как при центральном раке легкого. В случае, если лучевая терапия не является первичным методом лечения, при планировании должны учитываться данные о состоянии опухолевого поражения (по данным КТ и/или ПЭТ исследования) до проведения специального противоопухолевого лечения (химиотерапия и\или хирургия).

Лучевая нагрузка на критические органы при проведении лучевой терапии в программах радикального лечения должна удовлетворять следующим условиям:

Легкие: дозу облучения 20 Гр должно получить не более 35% объема каждого органа при средней дозе на оба легкие <20Гр. Средняя доза на единственное оставшееся после пульмонэктомии легкое не должна превышать 8,5Гр.

Спинной мозг: максимальная доза в любой точке органа должна быть <50Гр при стандартном (2Гр) режиме фракционирования и <41Гр при облучении дважды в день при РОД 1,5 Гр.

Сердце: дозу облучения 40Гр должно получить не более 80% объема органа, 45Гр – <60% и 60Гр – <30% объема органа. Средняя доза на сердце не должна превышать 35Гр.

Пищевод: средняя доза облучения органа должна быть не более 34 Гр.

Плечевое сплетение: доза облучения должна быть не более 66Гр.

**Паллиативная лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого.**

Паллиативное лучевое лечение проводится в 1 или 2 этапа с интервалом между ними в 2-3 недели. На первом этапе РОД 4Гр(предпочтительно по 2 Гр две фракции в день с интервалом не менее 6 часов (дневная доза 4Гр), 14 фракций, СОД 28 Гр. В случае резорбции опухоли >50% и отсутствии отдаленных метастазов (М1) на втором этапе облучение проводится с тех же полей (часть поля, включающая первичный очаг, при необходимости может быть уменьшена соответственно уменьшению размеров первичной опухоли), РОД 2 Гр, СОД 30Гр в режиме классического фракционирования.

Через 1-1,5 месяца после завершения лучевой (химиолучевой) терапии по радикальной программе проводится обследование пациента (рентгенологическое, бронхоскопическое). Если сохраняется остаточная опухоль, рассматривается возможность применения полихимиотерапии либо проведения дополнительного курсалучевой терапии прицельно на очаг поражения в СОД 30 Гр (РОД 2 Гр).

Целесообразность проведения химиолучевой терапии определяется консилиумом.

Возможно проведение эндобронхиальной лучевой терапии, показания к которой устанавливаются консилиумом.

**Методика химиолучевой терапии мелкоклеточного рака легкого.**

Специальное лечение неоперабельных пациентов мелкоклеточным раком легкого начинается с курсов полихимиотерапии.

Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкогораке проводится с использованием конформного 3D, IMRT, VMAT или 4D планирования (при наличии соответствующих радиотерапевтических установок). При проведении предлучевой подготовки целесообразно использовать данные ПЭТ-КТ исследования при возможности.

При проведении лучевой терапии по радикальной программе после окончания 4-6 (для пациентов, у которых объем опухолевого поражения ограничен ипсилатеральной половиной грудной полости при отсутствии отдаленных метастазов – после окончания 1–2) курсов ПХТ проводится дистанционная лучевая терапия.

Хотя для включения в объем облучения пораженных зон должны учитывается данных КТ и/или ФДГ ПЭТ/КТ исследования до начала ПХТ, объемы облучения могут быть уменьшены до объемов опухолевого поражения, определяемым после окончания курсов ПХТ. Дистанционная лучевая терапия осуществляется при РОД 1,5Гр два раза в день при интервале между фракциями 6 часов (дневная доза 3Гр) до СОД 45Гр или при РОД 2Гр до СОД 60–70Гр.

В случае полной регрессии первичных опухолевых очагов проводится облучение всего головного мозга в СОД 25Гр (10 фракций по 2,5Гр) либо по 30 Гр (15 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю).

**Паллиативная лучевая терапия мелкоклеточного рака легкого.**

Паллиативная лучевая терапия проводится пациентам с наличием отдаленных метастазов (М1) либо отдельно лежащих опухолевых узлов в легочной ткани (Т3-Т4 N1-3 М0) после завершения курсов ПХТ и, как правило, ограничивается локальным облучением зон опухолевого поражения, угрожающих жизни либо существенно ухудшающих качество жизни пациента.

Синдром сдавления верхней полой вены.

При мелкоклеточном раке легкого лечение начинается с полихимиотерапии. Затем проводится лучевая терапия по вышеуказанным схемам.

При немелкоклеточном раке легкого проводится лучевая терапия: РОД 2 Гр, СОД 46–50 Гр. Через 2–3 недели решается вопрос о возможности продолжения лучевого лечения (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр). При одышке и/или ширине просвета трахеи менее 1,0 см лечение начинают с лучевой терапии РОД 0,5–1 Гр. В процессе лечения при удовлетворительном состоянии пациента разовую дозу увеличивают до 2 Гр, СОД 50–60 Гр.

Отдаленные метастазы.

При наличии отдаленных метастазов (IV стадия заболевания) в первую очередь рассматривается возможность проведения специального противоопухолевого лекарственного лечения. При невозможности его проведения либо после завершения запланированной полихимиотерапии рассматриваются следующие возможности лучевого лечения.

I вариант. При удовлетворительном состоянии пациента и наличии синхронного солитарного метастаза проводится лучевая терапия на зоны первичного очага, регионарного метастазирования и отдаленного метастаза.

II вариант. При тяжелом состоянии пациента, но не менее 40% по шкале Карновского, и наличии множественных отдаленных метастазов проводится лучевая терапия локально на зоны поражения, являющиеся причиной нарушения функций жизненно важных органов либо выраженного болевого синдрома.

**Лечение рецидивов и метастазов рака легкого.**

Рецидив в средостении и надключичных лимфоузлах.

При рецидиве в средостении и надключичных лимфоузлах проводится паллиативная лучевая или химиолучевая терапия. Программа лучевой терапии зависит от предшествующего лечения. Если на предыдущих этапах лучевой компонент не использовался, то проводится курс лучевой терапии по радикальной программе по одной из вышеописанных методик в зависимости от морфологической формы опухоли. Если на предыдущих этапах лечения использовалась лучевая терапия в том или ином объеме, речь идет о дополнительной лучевой терапии, эффект которой может быть реализован только при подведении доз не менее 30–40 Гр. Дополнительный курс лучевой терапии проводится РОД 2 Гр, СОД до 30–60 Гр в зависимости от сроков после завершения предыдущего облучения.

Метастазы в головном мозгу.

При немелкоклеточном раке легкого и синхронном солитарном метастазе в головном мозгу тактика лечения должна определяться консилиумом с участием торакального хирурга, радиационного онколога, химиотерапевта и нейрохирурга с обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

Облучается весь головной мозг в РОД 4 Гр, СОД 20–24 Гр (либо РОД 3 Гр, СОД 30 Гр), затем при наличии одиночного (одиночных) метастазов и положительного эффекта от облучения всего головного мозга при отсутствии других очагов опухолевого поражения прицельно облучается зона метастаза РОД 2 Гр, СОД до эквивалента 60Гр с учетом всего курса лучевой терапии на головной мозг. Облучение может проводиться либо локальными полями в условиях 3D планирования, либо, при наличии соответствующего радиотерапевтического оборудования, с использованием стереотаксической радиохирургии. При наличии остаточного солитарного метастатического очага через 1–1,5 месяца после окончания облучения головного мозга тактика лечения определяется консилиумом в составе нейрохирурга, радиационного онколога и клинического онколога индивидуально для каждого пациента.

Второй метахронный рак легкого или метастазы в легком.

Одиночный опухолевый узел в легком, появившийся после радикального лечения, при отсутствии других признаков прогрессирования следует рассматривать как второй метахронный рак легкого, подлежащий хирургическому удалению. Лучевая терапия при солитарном очаге заключается в локальном облучении зоны поражения доСОД 60 Гр, при наличии нескольких очагов проводится облучение всего легкого РОД 3,3 Гр через день до СОД 13,2 Гр. Дальнейшая тактика лечения определяется консилиумом.

Метастатическое поражение костей.

При поражении позвоночника в облучаемый объем включают пораженный позвонок и по одному выше и ниже лежащим позвонкам. При отсутствии мягкотканого компонента и признаков сдавления спинного мозга (при поражении позвонков) преимущественным методом лечения является однократное облучение в РОД 8Гр, при наличии мягкотканого компонента и\или признаков сдавления спинного мозга (при поражении позвонков) проводится фракционированное облучение в РОД 3Гр СОД 30Гр либо РОД 4Гр СОД 24-28Гр.

Метастазы в печени.

При выявлении метахронного солитарного метастатического очага в печени у пациентов с немелкоклеточным раком легкого после радикальной операции тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиационногоонколога и химиотерапевта с обязательным обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза.

При локальном поражении (солитарный очаг) проводится облучение прицельно на зону метастаза РОД 2–4 Гр, СОД экв. 40–60 Гр.

При множественном поражении у пациентов с мелкоклеточным раком легкого возможно облучение печени РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр.

Метастазы в надпочечнике.

При метастатическом поражении надпочечника у пациентов с немелкоклеточным раком легкого после радикальной операции тактика лечения определяется консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта с обязательным обоснованием отказа от хирургического удаления метастаза. Облучение проводится на зону метастаза РОД 2 – 4 Гр, СОД до эквивалентной 60 Гр.

**Химиотерапия рака легкого.**

Проводится у пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIB–IV стадии с паллиативной целью, и у неоперируемых пациентов с мелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадии.

Немелкоклеточный рак:

1. Винорельбин 25-30 мг/м2 внутривенно в течение 6-10 мин в 1-й и 8-й дни;

Цисплатин 80 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

1. Паклитаксел 135-175 мг/м2 в течение 3 ч в 1-й день с премедикацией;

Карбоплатин AUC 6 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

1. Цисплатин 75 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Доцетаксел 75 мг/м2 внутривенно в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

1. Цисплатин 80 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Гемцитабин 1000 мг/м2 внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Интервал между курсами 3 недели

1. Гемцитабин 1000-1250 мг/м2 внутривенно в 1-й и 8-й дни.

Карбоплатин AUC 5 внутривенно в 1-й день

Интервал между курсами 3 недели.

6. При наличии мутаций в 19 или 21 экзонах гена рецептора эпидермального фактора роста в опухоли могут быть использованы ингибиторы тирозинкиназ (гефитиниб или эрлотиниб или афатиниб), а при ALK-позитивной или ROS1-позитивной опухоли –кризотиниб. Возможность назначения этих лекарственных средств определяется мультидисциплинарным консилиумом.

– Эрлотиниб 150 мгperosежедневнодопрогрессированияилинеприемлемой токсичности.

–Кризотиниб 250 мгperosдважды в деньдопрогрессированияилинеприемлемой токсичности.

Монохимиотерапия:

1. Паклитаксел 80 мг/м2 внутривенно еженедельно;
2. Гемцитабин 1000-1250 мг/м2 внутривенно в 1-й и 8-й дни;

Интервал между курсами 3 недели.

1. Винорельбин 25-30 мг/м2 внутривенно или 50-60 мг/м2 внутрь еженедельно.

Мелкоклеточный рак:

1. Этопозид 100-120 мг/м2 внутривенно в течение 30-60 мин в 1-3 дни;

Цисплатин 60-75 мг/м2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

1. Этопозид 100 мг/м2 внутривенно в течение 30-60 мин в 1-3 дни;

Карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

1. CAV

Циклофосфамид 1000 мг/м2 внутривенно в 1-й день;

Доксорубицин 45 мг/м2внутривенно в 1-й день;

Винкристин 1 мг/м2 (максимальная доза 2 мг) внутривенно в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

1. Паклитаксел 135-175 мг/м2 в течение 3 ч в 1-й день с премедикацией; Карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день;

Интервал между курсами 3 недели.

1. Иринотекан 65 мг/м2 внутривенно в 1-й и 8-й дни;

Цисплатин 30 мг/м2внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й и 8-й дни;

Интервал между курсами 3 недели.

**Лечение рака легкого в зависимости от стадии.**

Таблица 17.7

Лечение немелкоклеточного рака легкого

|  |  |
| --- | --- |
| Стадия I | Стадия IIIA-IIIB  (неоперабельные пациенты) |
| Лобэктомия  Лучевая (химиолучевая) терапия  Сублобарная резекция | Химиолучевая терапия  Химиотерапия  Лучевая терапия |
| Стадия II | Стадия IV |
| Радикальная операция +/– адъювантная химиотерапия  Химиолучевая/лучевая терапия | Химиотерапия  Лучевая терапия |
| Стадия IIIA-B (операбельные пациенты) |  |
| Радикальная операция +/–  адъювантная химиотерапия  Неоадъювантная химиотерапия +  радикальная операция +  адъювантная химиотерапия  Химиолучевая/лучевая терапия |  |

Таблица 17.8

Лечение мелкоклеточного рака легкого

## 

|  |  |
| --- | --- |
| Стадия I–IIA (N0) | Стадия IIB–IIIB |
| Радикальная операция с адъювантной полихимиотерапией + профилактическое облучение головного мозга (ПОГМ)  Химиолучевая терапия ± ПОГМ | Химиолучевая терапия  Химиотерапия  В случае полной регрессии опухоли – ПОГМ |
|  | Стадия IV |
|  | Химиотерапия  Лучевая терапия с паллиативной целью |

## Наблюдение, сроки и объем обследования.

В течение первых двух лет после радикальной операции или химиолучевой терапии по радикальной программе каждые 3 месяца проводится врачебный осмотр. При НМРЛ КТ ОГК выполняется каждые 6 мес., при МКРЛ – каждые 4 мес. Другие исследования выполняются по показаниям.

После 2 лет наблюдения периодичность контрольных обследований составляет 1 год.