

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) легкого

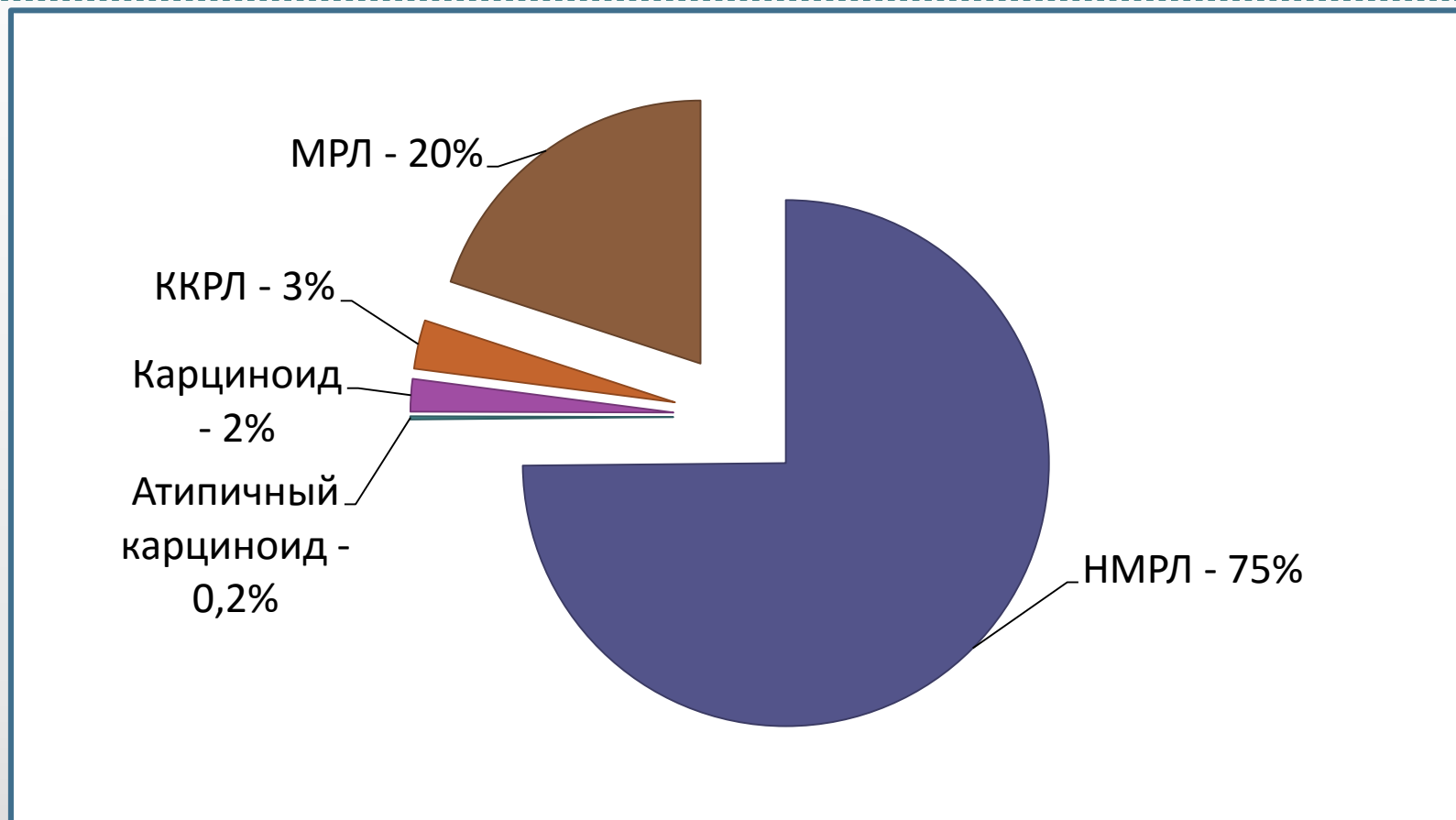
Профессор
Вера Андреевна Горбунова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Распределение НЭО по первичной локализации



- ▶ Данные по 20 436 НЭО с базы данных SEER 1973-2004гг
- ▶ 30,6% НЭО возникли в бронхо-легочной системе

Распределение и частота НЭО легкого

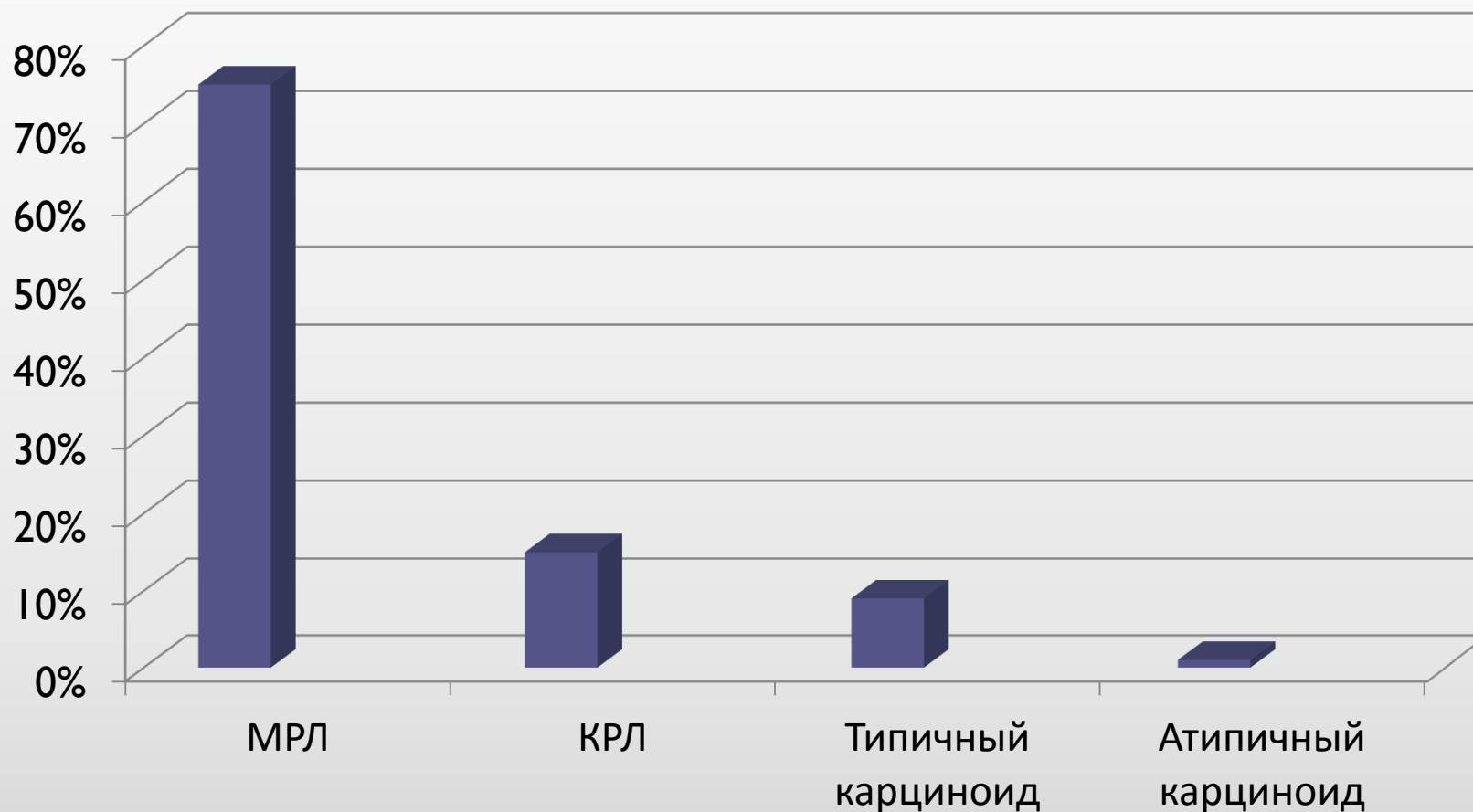


Заболеваемость раком легкого (стандартизованные показатели на 100 000 населения – мировой стандарт) – 2 место – 23,55

Смертность от рака легкого (стандартизованные показатели на 100 000

населения – мировой стандарт) – 1 место – 20,81

Легочные НЭО – 25% от всего рака легкого



Характеристика НЭО различных локализаций

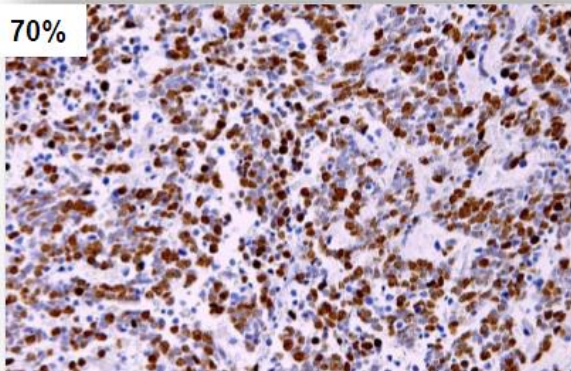
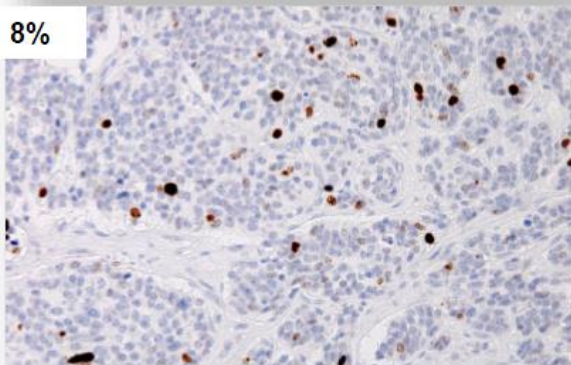
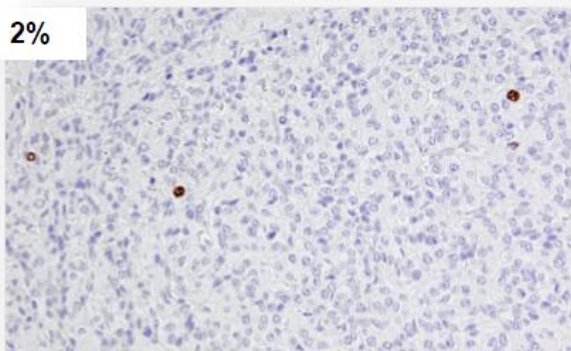
- ▶ НЭО развиваются в любых органах и имеют общее происхождение.
- ▶ Биологическое происхождение однотипно, но биологическое поведение различно.
- ▶ Различия обусловлены гормональной активностью и потенциалом злокачественности. Гормональная активность зависима от продукции различных гормонов и биологически активных пептидов. При НЭО легкого гормональная активность менее выражена, чем при НЭО других локализаций
- ▶ Потенциал злокачественности определяется на основе морфологии и иммуногистохимии: дифференцировка и пролиферация (градация – Grade).
- ▶ Изучаемые предсказательные маркеры: SSTR; MGMT, p53/Rb, TS, P16, VEGF/VEGFR2, Hedgehog pathway, Ck19, KiT



Патоморфология НЭО – основа выбора терапии

- ▶ Широкий спектр от высокодифференцированных до низкодифференцированных опухолей
- ▶ Микроскопически «органоидный тип строения и характерная ядерная морфология»
- ▶ Клетки имеют четкие ИГХ признаки нейроэндокринной дифференцировки (экспрессия хромогранина А, синаптофизина)
- ▶ Терминология, критерии классификации, частота встречаемости варьируют от анатомического расположения
- ▶ Общие подходы к биологии, стадированию, стандартам лечения





Индекс пролиферации Ki-67 (MIB-1)

Система определения Grade (ENETS/WHO/AJCC)

Grade	Митозы (10 HPF)	Индекс Ki-67 (%)
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

HPF- high power field = 2mm², 40 полей зрения в областях наибольшей митотической активности
 Ki67 (MIB-1): % при учете 2000 клеток в областях наибольшей пролиферативной активности

Virchows Archiv. 2006; 2007, Rindi G, et al. JNCI 2012, Rindi et al.

Нейроэндокринные опухоли легких

I. Опухоли с нейроэндокринной морфологией

A. Типичный карциноид(низкая степень - Low Grade)

B. Атипичный карциноид(промежуточная степень - Intermediate Grade)

C. Крупноклеточный нейроэндокринный рак (высокозлокачественная опухоль, High Grade)

D. Мелкоклеточный рак (высокозлокачественная опухоль, High Grade)

II. Немелкоклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой

III. Другие опухоли с нейроэндокринными возможностями


A. Легочная бластома

B. Примитивная нейроэндокринная опухоль

C. Десмопластическая крупноклеточная опухоль

D. Карцинома с рабдоидным фенотипом

E. Параганглиома



Нейроэндокринные опухоли легких

Опухоль	Морфология	Митозы	Некрозы	ИГХ
Типичный карциноид	Полигональные клетки, содержат органоидные или трабекулярные участки	< 2 митозов / 10 полей зрения	Отсутствует	Хромогранин Синаптофизин CD56 - не обязательно
Атипичный карциноид	Как и выше указаны	>2 митозов / 10 полей зрения	Фокальные некрозы	Хромогранин Синаптофизин CD56 - не обязательно
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Крупные клетки, низкое соотношение N/C, частые нуклеолы	> 10 / HPFS	Обширные некрозы	Хромогранин Синаптофизин CD56 - по крайней мере один требуется
Мелкоклеточный рак легкого	Мелкие клетки, цитоплазма, нуклеолы	> 10 / HPFs	Обширные некрозы	Хромогранин Синаптофизин CD56 - по крайней мере один требуется



НЭО легких

	ТК	АК	КРЛ	МРЛ
Дифференцировка	низкая	промежуточная	высокая	высокая
Митозы 2мм ² (10 п.зр)	< 2	2-10	> 10 (медиана 70)	> 10 (медиана 80)
Некрозы	отсутствуют	фокальные некрозы	высокая степень	высокая степень
Метастазы в л/у к моменту постановки диагноза	5-15	40-50	60-80	60-80
Отдаленные метастазы	3-5	20-25	40	60-70



Метастазы НЭО в головной мозг

- ГИ-НЭО (G3) - 13/305 (4%) (Sorbye H. et al Ann.Oncol. 24, 152-160 2013)
- Колоректальные НЭО (G3) – 1/100 (2%) (Conte B. et al. Clin Colorectal Cancer 2015)
- Бронхо-легочные НЭО (G3) – 36/302 (9%) (Akimoto J. et al. BMC Cancer 16, 36, 2016)

Диагноз поставлен на основании МРТ, КТ, Ga68-ПЭТ-КТ

- ЛЕЧЕНИЕ:
- Химиотерапия
 - PRRT
 - Облучение головного мозга
 - Протонная лучевая терапия
-



Уточняющие характеристики, как первые шаги для легочных НЭО

- Пренеопластические состояния: DIPNECH(диффузная идиопатическая нейроэндокриноклеточная гиперплазия), множественность
- МЭН-1
- Функционирующие синдромы (Эхо-КГ)
- ВОЗ-классификация 2004-2015
- pTNM UICC 7th, 2010, КТ-МРТ грудная и абдоминальная
- Уровень ХрА, кальций, глюкоза, РТН
- Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов

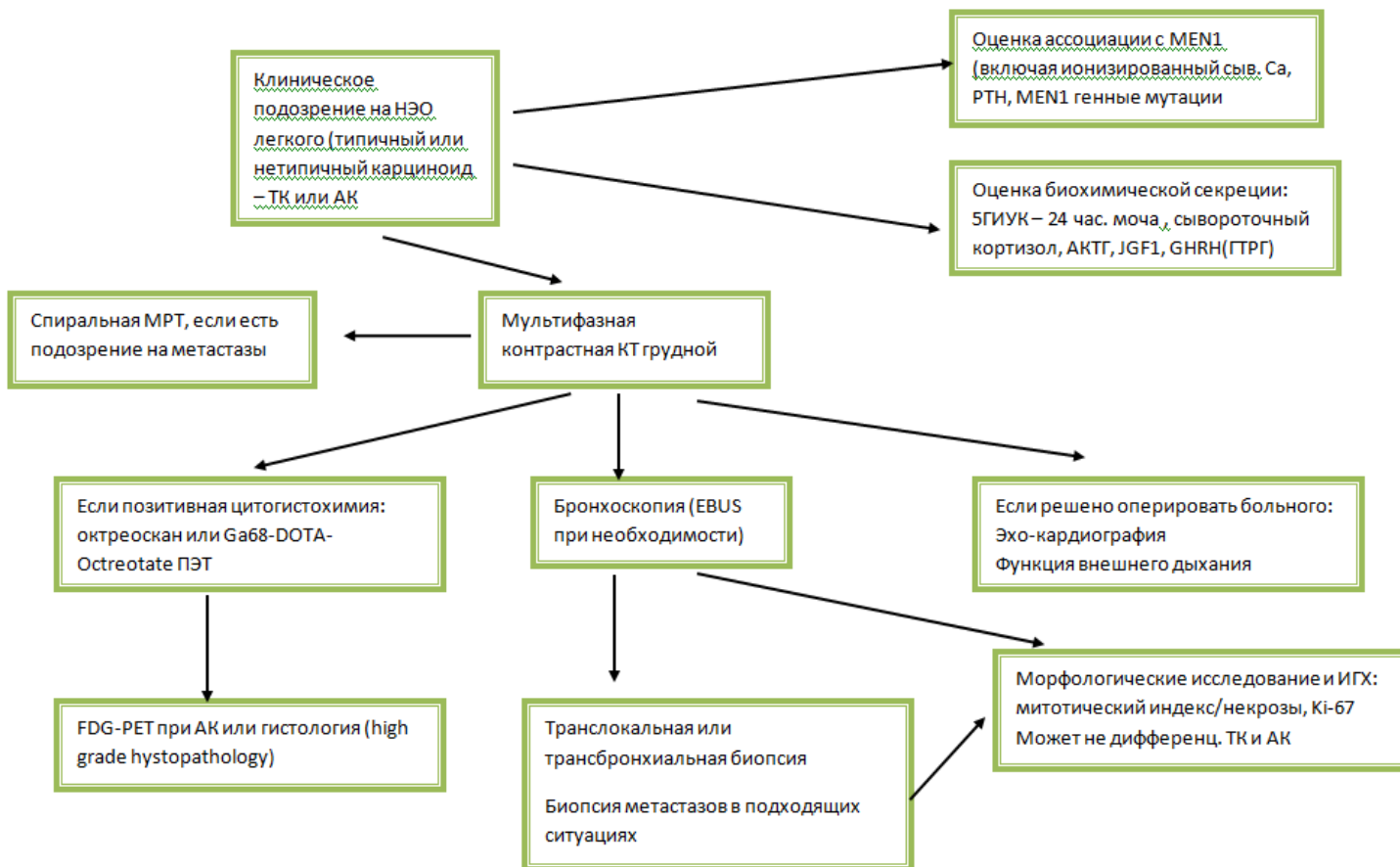
ENETS, ESMO, NANETS, WHO, UICC



ЛЕГОЧНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ (КАРЦИНОИДЫ) ENETS КОНЦЕНСУС И РЕКОМЕНДАЦИИ

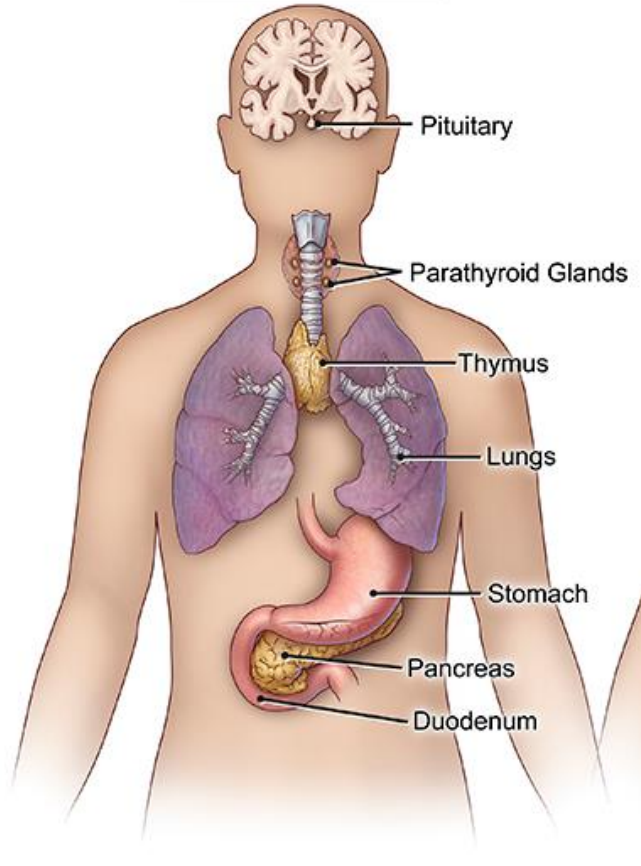
Авторы: М.Е. Caplin, E. Baudin, P. Fiosso, M. Garcia-Yuste, E. Lim, K. Oberg, G. Pelosi, A. Perren, R.E. Rossi & W.D. Travis the ENETS consensus participants

Алгоритм диагностики нейроэндокринных опухолей легкого



> 5% бронхиальных карцином ассоциированы с синдромом МЭН-1

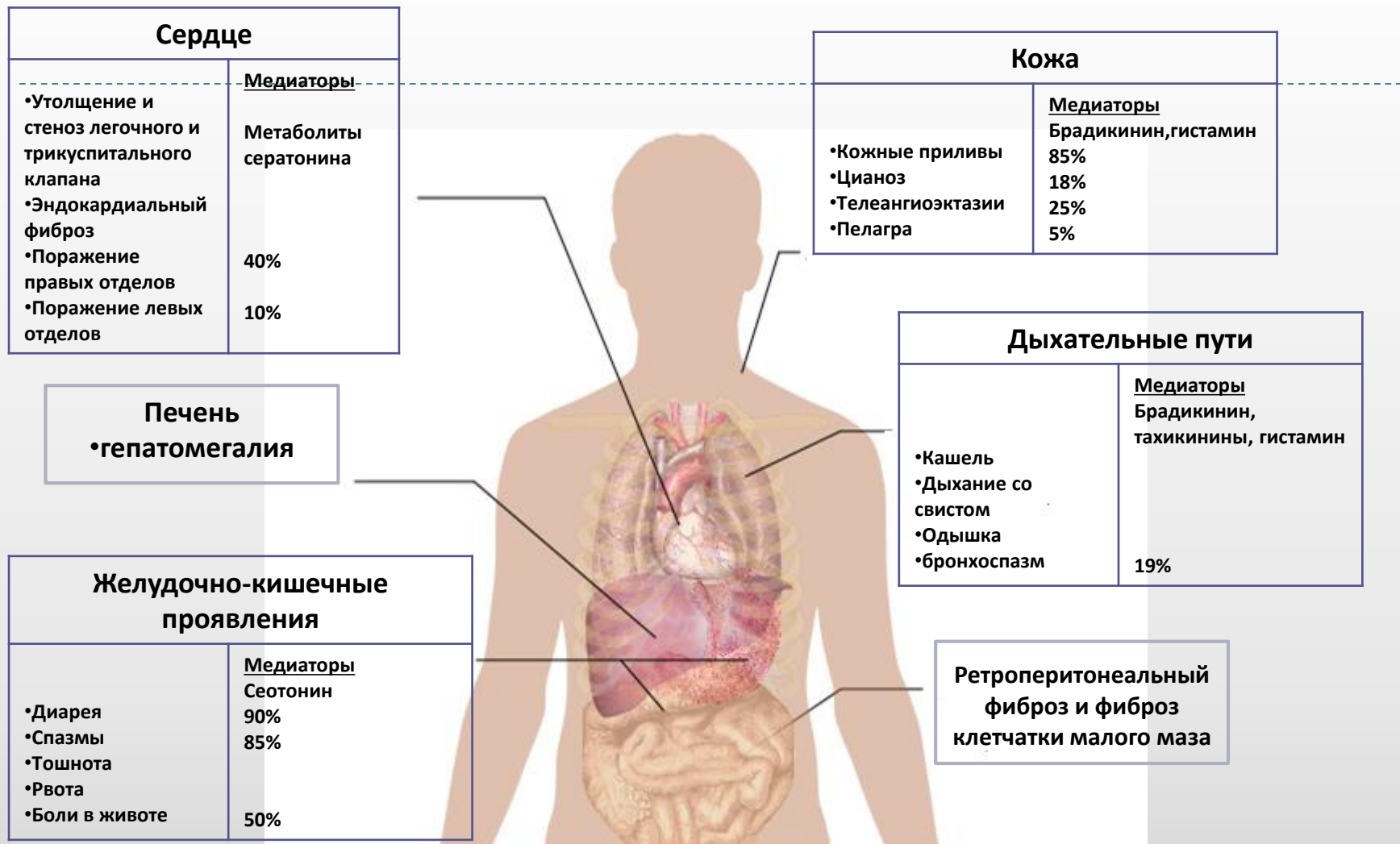
MEN TYPE 1



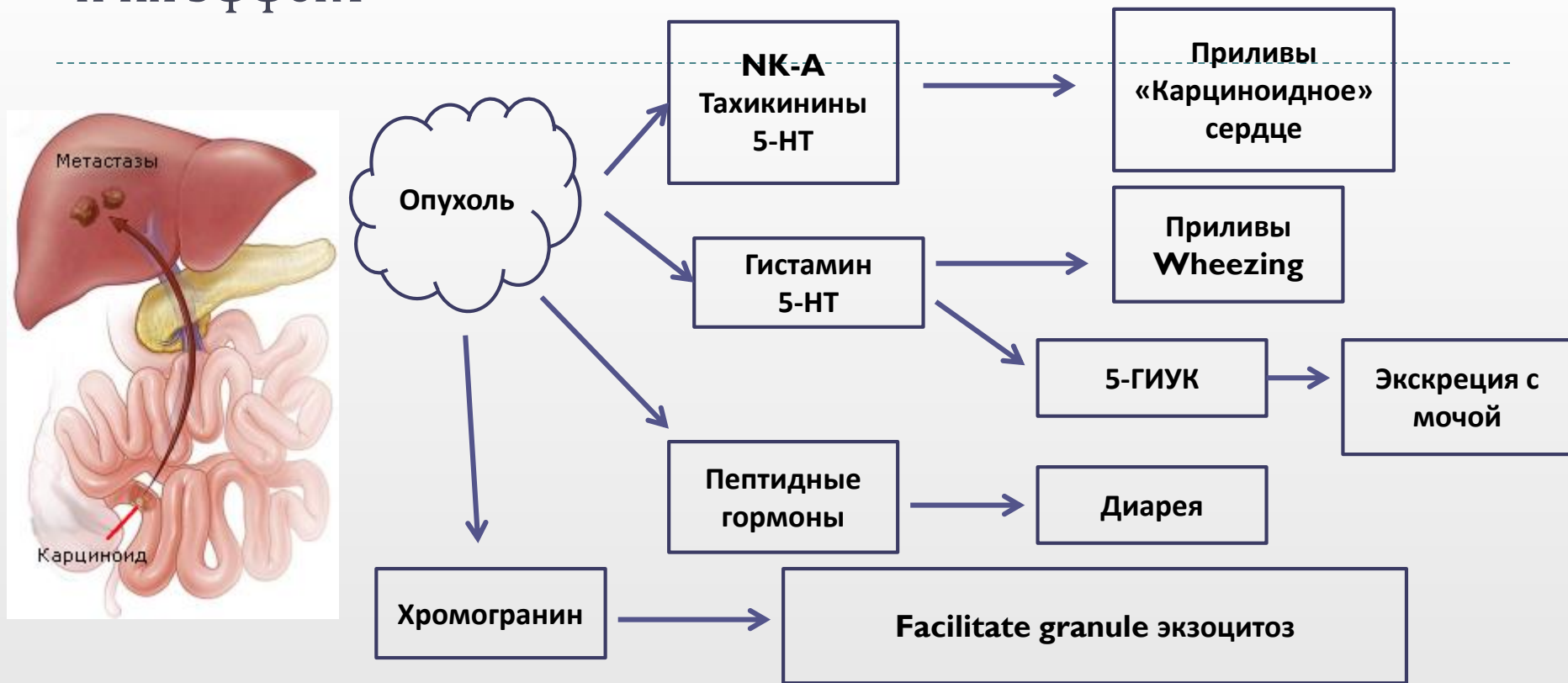
Семейная история
заболевания
Клиническое
обследование
Лабораторный скрининг
✓ Кальций
✓ PТ гормон
✓ Пролактин



Карциноидный синдром



Медиаторы, секретируемые карциноидными опухолями и их эффект



	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Карциноиды	76%	99%	43%	68%	77%
Гастрономы	79%	93%	36%	61%	93%
Инсулиномы	76%	81%	38%	58%	57%
Нефункционирующие НЭО	58%	88%	42%	48%	50%

Спектр паранеопластических гуморальных синдромов при НЭО



ACTH – АКТГ
CRH -
GHRH - ГРГ
GH - ГР

Эктопический АКТГ-секретирующий синдром

Локализация опухоли	%
Легочные карциноиды	47
НЭО тимуса	7
Неизвестный первичный очаг	23
Гастронома	8
Панкреатическая НЭО	1
Феохромоцитома	7
МРЛ	4
Медулярный рак щитовидной железы	3
Всего	100

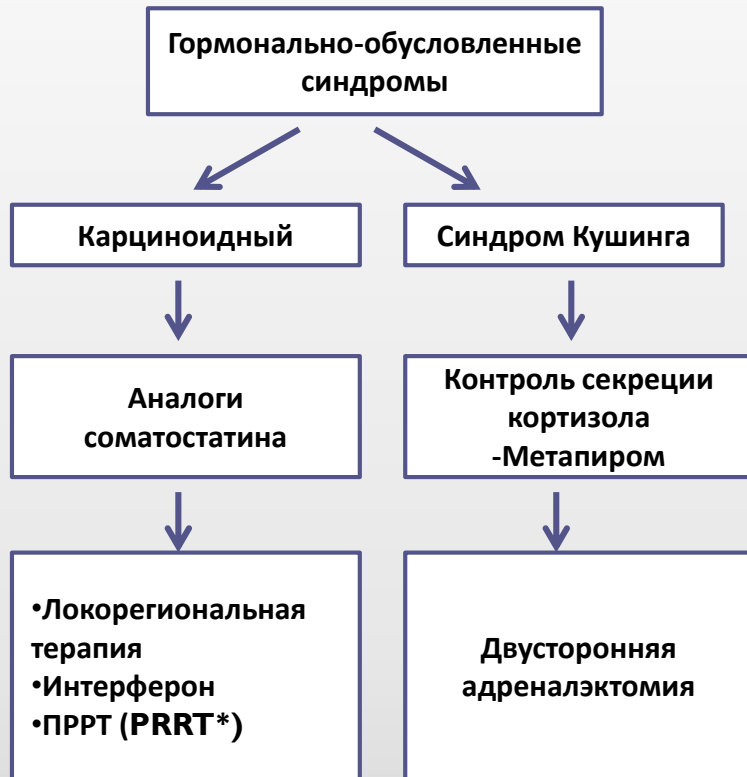
Осложнения АКТГ-эктопического синдрома (%)	
Неконтролируемый диабет	59
Тяжелые оппортунистические инфекции	41
Тяжелая гипертония	17
Тромбозы или тромбоэмболии	14
Психоз	14

Легочные НЭО. Рекомендации ENETS

Авторы: М.Е. Caplin, E. Baudin, P. Fiosso, M. Garcia-Yuste, E. Lim, K. Oberg, G. Pelosi, A. Perren, R.E. Rossi & W.D. Travis the ENETS consensus participants

Прогрессирование определяется по критериям RECIST по ПРРТ

А



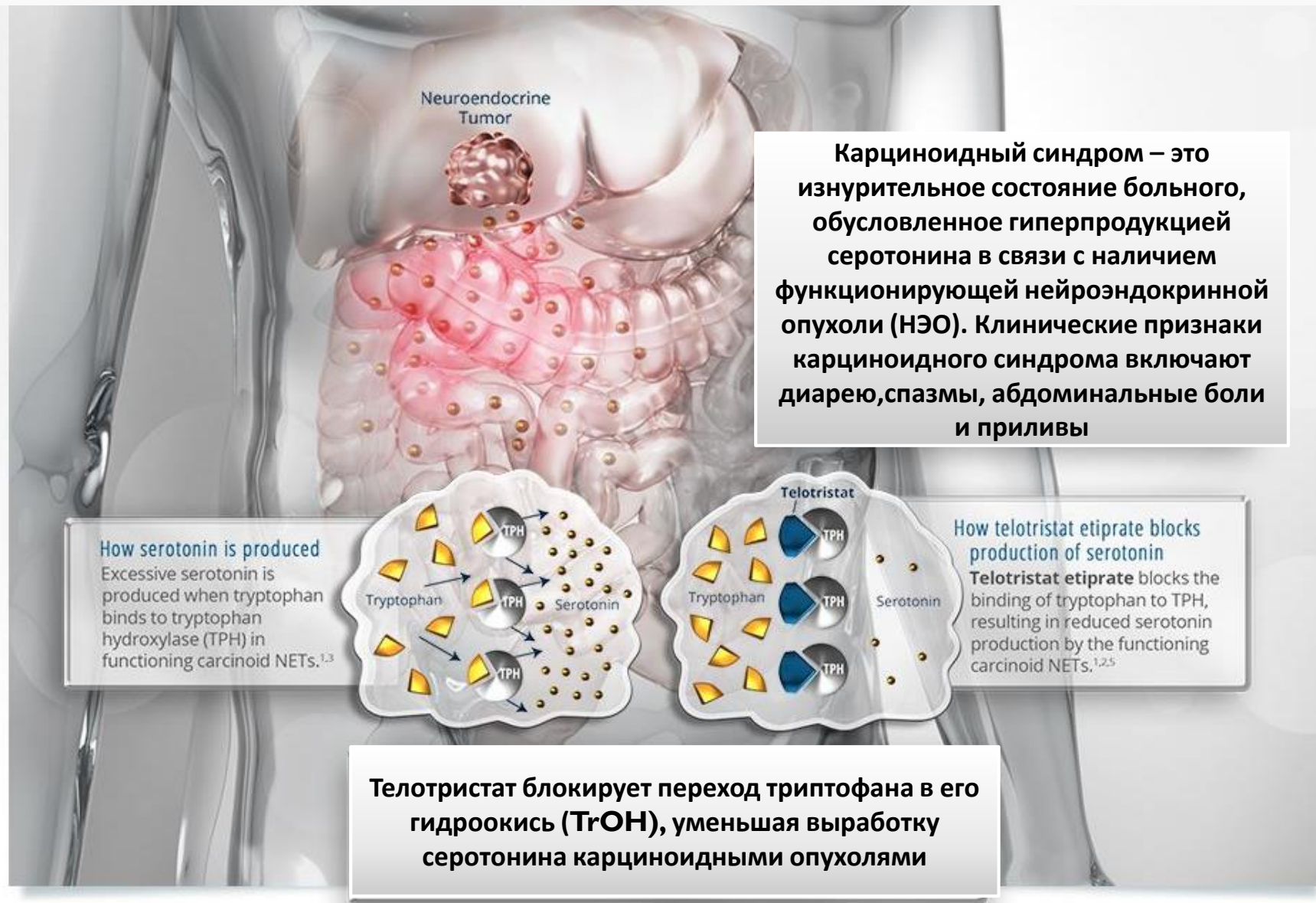
В



PRRT* – пептидная радиоизотопная рецепторная терапия



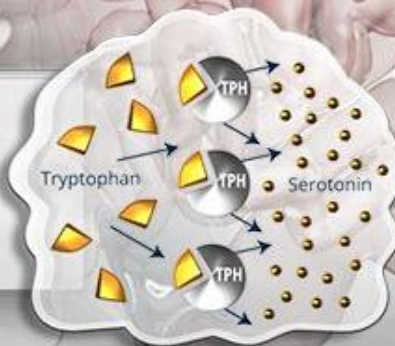
Телотристат - новый препарат, купирующий карциноидный синдром



Карциноидный синдром – это изнурительное состояние больного, обусловленное гиперпродукцией серотонина в связи с наличием функционирующей нейроэндокринной опухоли (НЭО). Клинические признаки карциноидного синдрома включают диарею, спазмы, абдоминальные боли и приливы

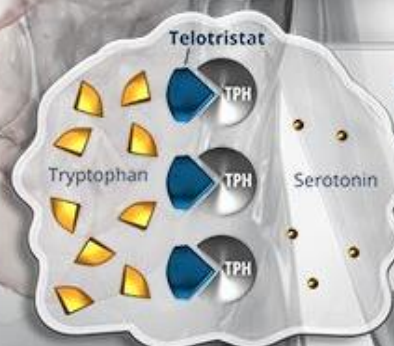
How serotonin is produced

Excessive serotonin is produced when tryptophan binds to tryptophan hydroxylase (TPH) in functioning carcinoid NETs.^{1,3}



How telotristat etiprate blocks production of serotonin

Telotristat etiprate blocks the binding of tryptophan to TPH, resulting in reduced serotonin production by the functioning carcinoid NETs.^{1,2,5}



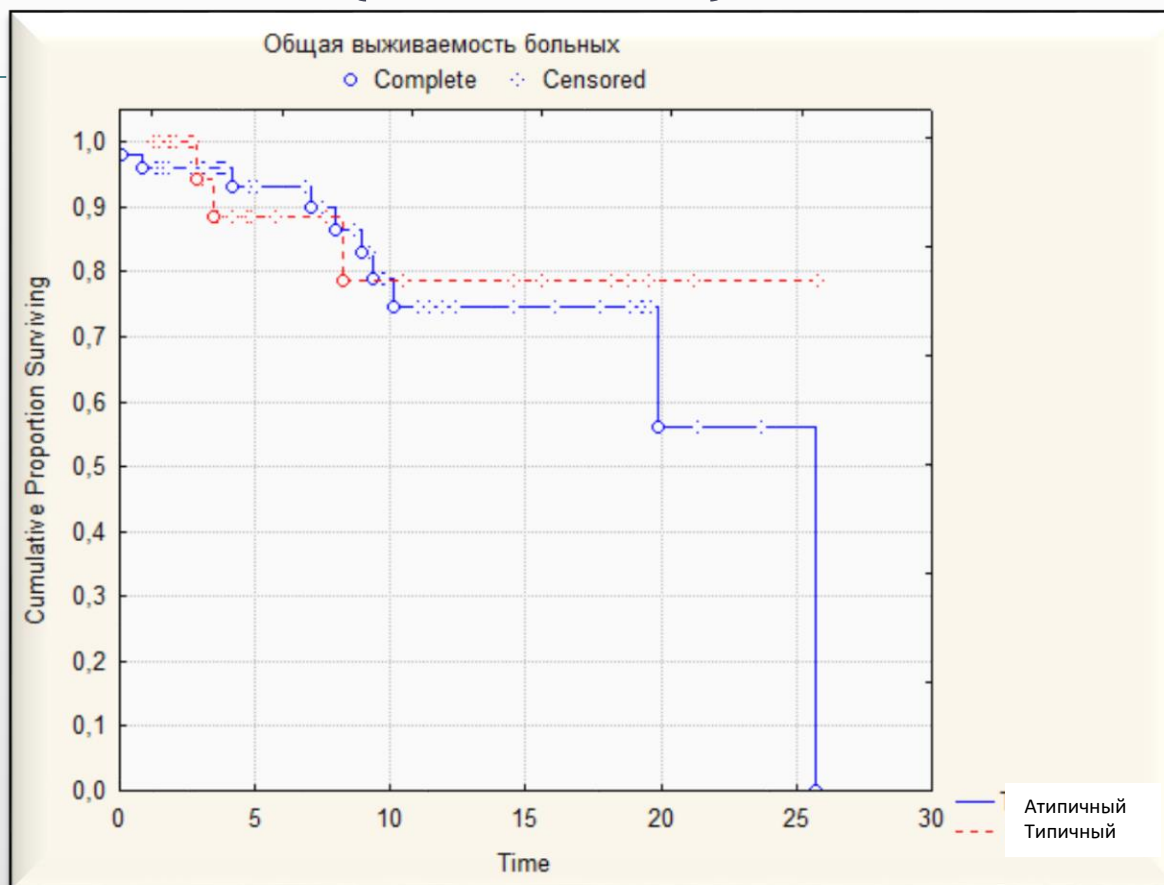
Телотристат блокирует переход триптофана в его гидроокись (TrOH), уменьшая выработку серотонина карциноидными опухолями

Карциноидные опухоли легких

- ▶ Составляют от 1 до 6% всех опухолей легких. Около 80-90% развиваются в крупных бронхах, 10-20% - на периферии легочной ткани.
- ▶ Типичные карциноиды являются высокодифференцированными и наименее агрессивными легочными НЭО. Они растут медленно и редко метастазируют.
- ▶ Атипичные карциноиды имеют более агрессивную морфологическую и клиническую характеристику. Они метастазируют чаще, чем типичные карциноиды, и имеют худший прогноз.
- ▶ Карциноидный синдром ассоциируется с большим количеством карциноидных опухолей или при наличии метастатической стадии заболевания. Однако отмечена гораздо меньшая частота карциноидного синдрома при легочном НЭО, чем при ГЭП НЭО.

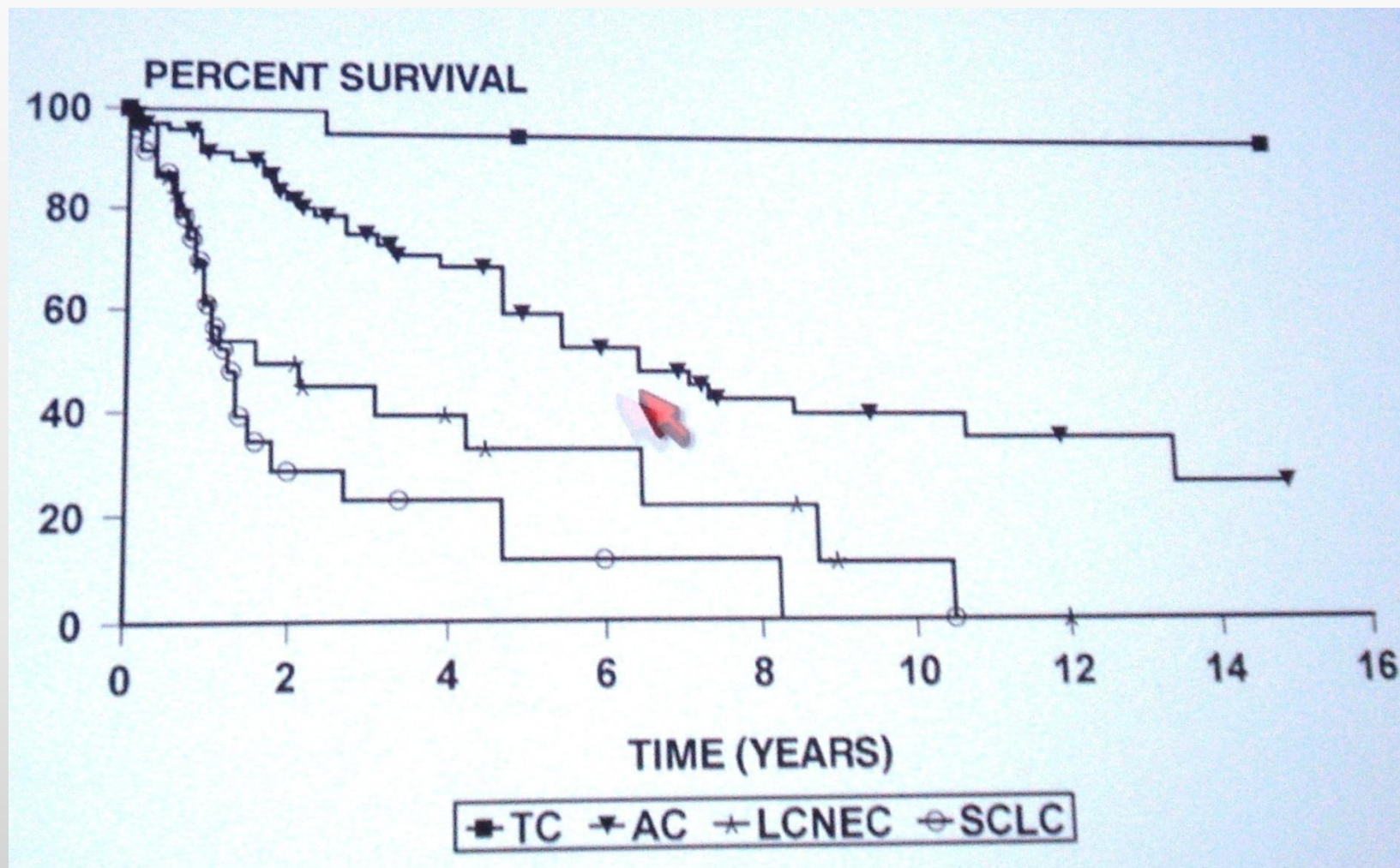


Отдаленные результаты пациентов с карциноидными опухолями легкого (112 больных)

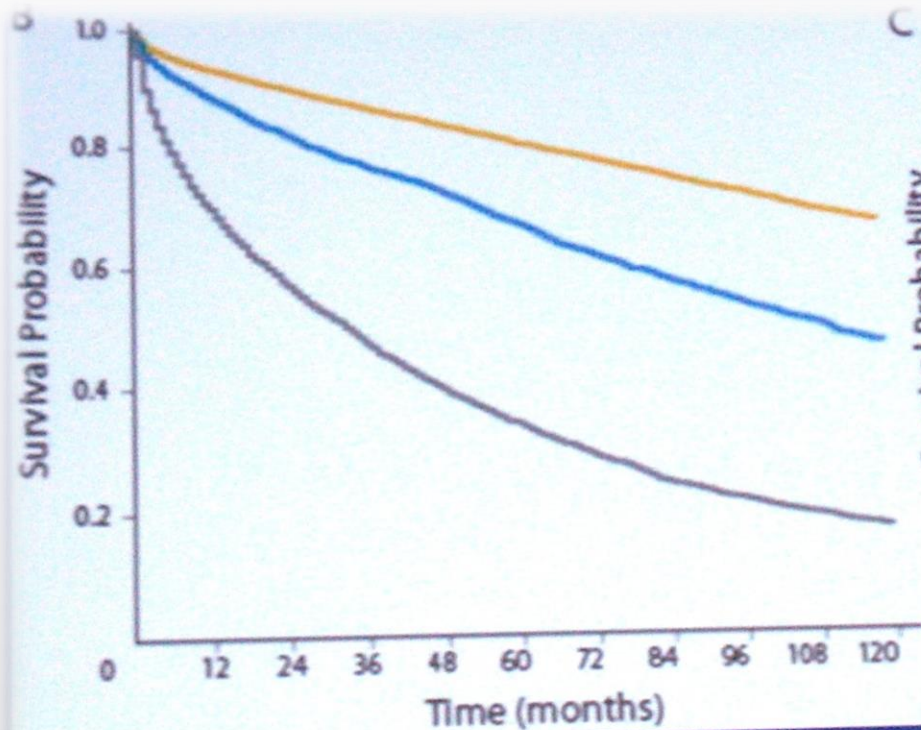


- ▶ 5- и 10-летняя выживаемость при типичном карциноиде легкого составила 93,1% и 74,6%
- ▶ 5- и 10-летняя выживаемость при атипичном карциноиде легкого составила 88,5% и 41,2%

Выживаемость по гистологической классификации

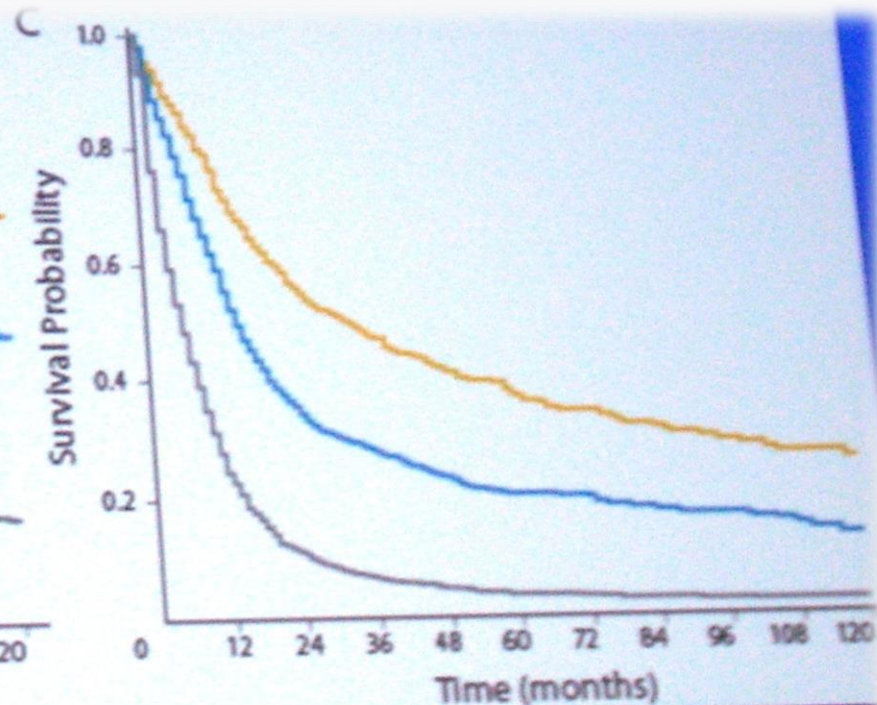


Прогноз при НЭО



	Median Survival	
	Months	95%CI
Localized	223	208 to 238
Regional	111	104 to 118
Distant	33	31 to 35

Well differentiated



	Median Survival	
	Months	95%CI
Localized	34	27 to 41
Regional	14	13 to 15
Distant	5	4.5 to 5.5

Poorly differentiated

Adapted from: Yao JC et al, JCO 2008

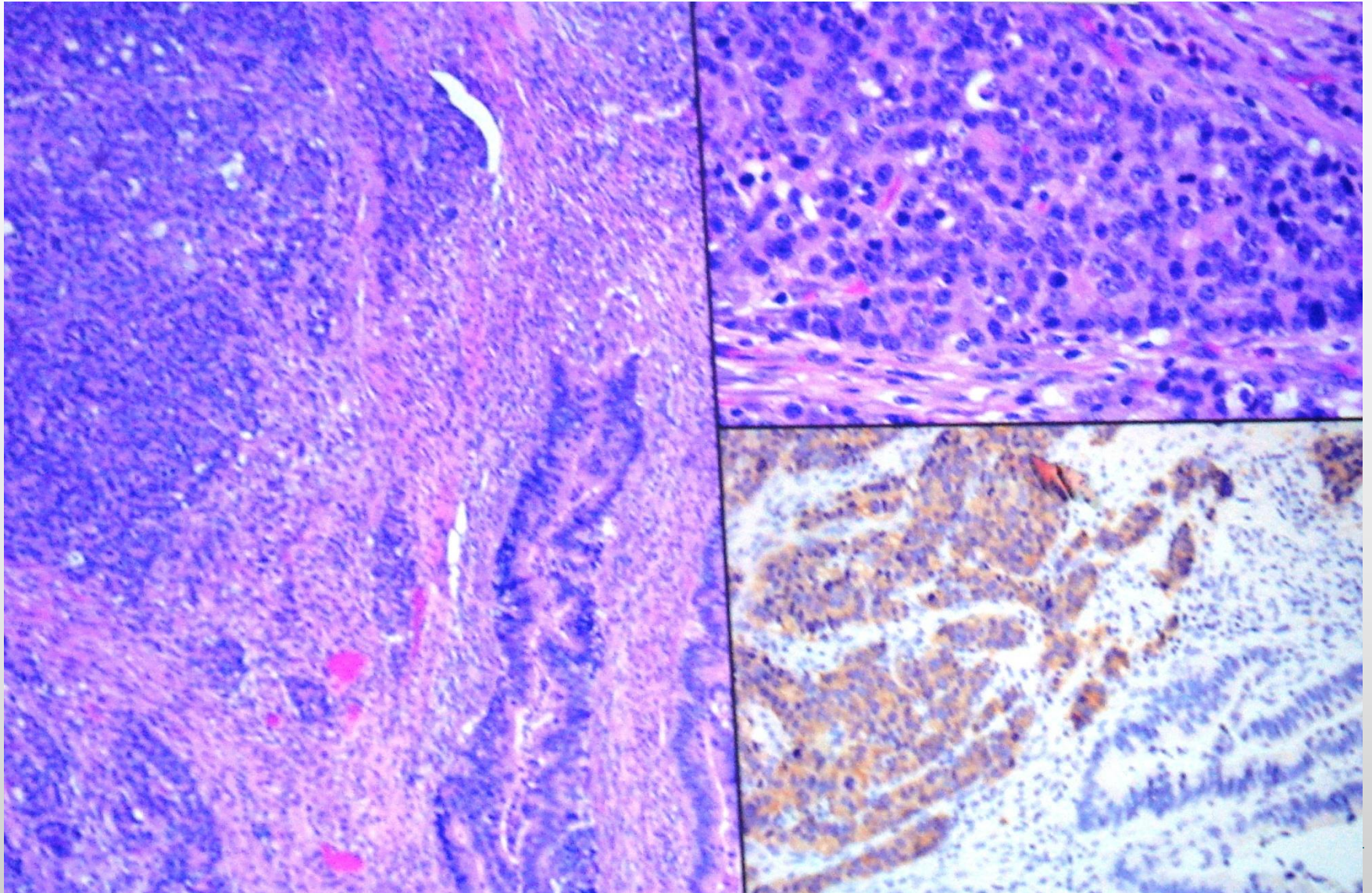
Дополнительные генетические маркеры при низкодифференцированных НЭО

Ген	Мелкоклеточный рак	Крупноклеточный рак	WD PanNET	Протоковая аденокарцинома	Мелкоклеточный рак легкого
KRAS	25%	33%	0%	> 90%	0-10%
p16	11%	50%	0%	80-95%	0-10%
TP53	100%	90%	0%	75%	80%
Smad 4	0%	10%	0%	55%	0%
RBI	89%	50%	0%	13%	90%
DAXX /ATAX	0%	0%	45%	0%	-

Yachida et al. Am.J.Surg. Pathol. 2012; 36:173

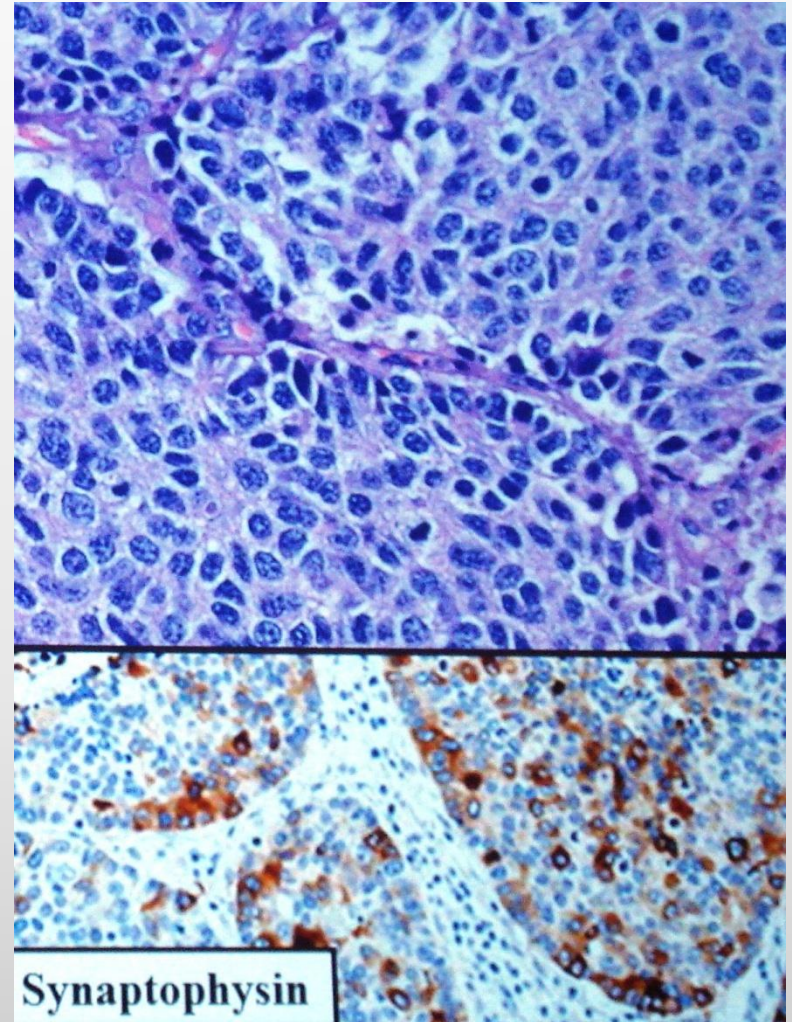


Смешанная адено-нейроэндокринная карцинома



Крупноклеточный нейроэндокринный рак

- ▶ Устанавливается на основе ИГХ
- ▶ Высоко агрессивен
- ▶ Нечеткие терапевтические возможности



Крупноклеточный нейроэндокринный рак легкого (КНЭРЛ)

- ✓ Крупноклеточный нейроэндокринный рак легкого (КНЭРЛ) – это низкодифференцированная опухоль высокой степени злокачественности (High Grade) с нейроэндокринной архитектурой (подобно карциноидам), но дискордантна по не-нейроэндокринной цитологии (выпуклые нуклеолы и обильная цитоплазма). Не встречается абсолютных критериев для 3 наилучших узнаваемых НЭО
 - ✓ Среди 5 экспертов по торакальной патоморфологии согласие достигает лишь в 40% случаев – наибольшее сомнение возникает между трактовкой крупно- и мелкоклеточного рака легкого (это исследование не включило НМРЛ с НЭ дифференцировкой)
 - ✓ Молекулярные изменения сходны с МРЛ (TP53 и RB1)
 - ✓ Клиническая характеристика и природа ККРЛ сходны с МРЛ, с двумя исключениями: ККРЛ более часто возникает как периферическая опухоль и диагностируется на более ранней (I-II) стадии. Поэтому этим больным часто производится резекция легкого
-



Крупноклеточный рак легкого

Крупноклеточный рак легкого (ККРЛ) – представляет собой сложную область знаний, требующую дебатов, в торакальной онкологии. После обзора всех данных NCCN рекомендует подходить к ККРЛ также как и к МРЛ и что лечение должно быть такое же, как и МРЛ.

В резецированном раке легкого доля ККРЛ составляет 2,1-3,5%

Многие ученые упоминают о ККРЛ в ретроспективных исследованиях гетерогенных популяций и отмечают, что ККРЛ представляет собой наихудшие свойства из этих двух категорий: он настолько же агрессивен как МРЛ, но отвечает на лечение более похоже на НМРЛ, даже когда в лечении используется режим как для МРЛ – этопозид и цисплатин.



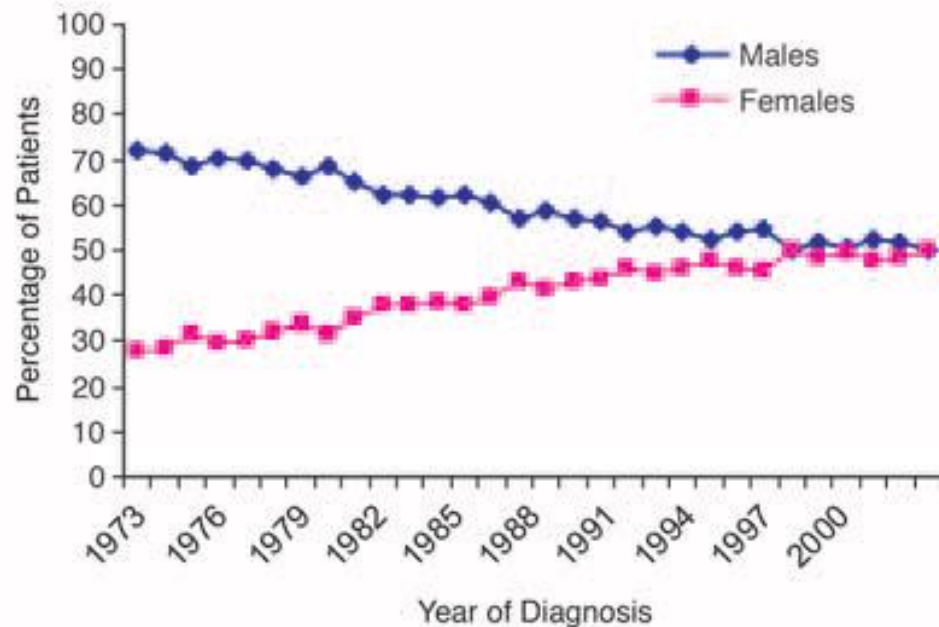
Крупноклеточный рак легкого

- ✓ Крупноклеточный рак легкого (ККРЛ) – это более дифференцированная опухоль по сравнению с МРЛ
- ✓ Оперативное лечение показано при локализованном процессе с последующей послеоперационной химиотерапией и послеоперационной лучевой терапией при вовлечении лимфоузлов
- ✓ Нет данных по профилактическому облучению головного мозга
- ✓ При распространенных стадиях рекомендуются те же режимы, что и при МРЛ
- ✓ Клинические исследования практически не проводятся из-за противоречивости гистологических исследований
- ✓ Требуется дальнейшее усовершенствование в этой области



Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Статистика США

- 34 000 новых случаев в 2013 году.
- Данные SEER показали уменьшение с 17% в 1986 году до 13% в 2002 году
- Увеличение среди женщин с 28% в 1973 году до 50% в 2002 году



Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) – заболевание, которое требует новых подходов

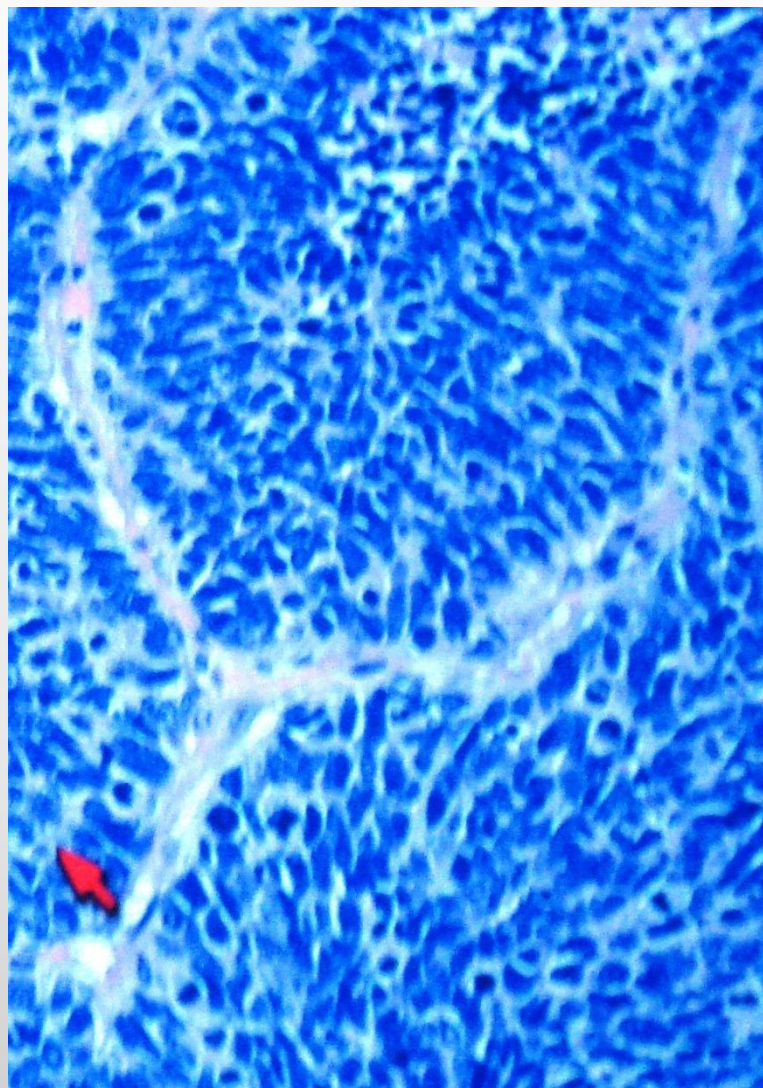
- ▶ 2/3 больных диагностируются в распространенной стадии болезни
- ▶ Медиана выживаемости составляет менее 1 года после установления диагноза
- ▶ Стандартом является комбинированная химиотерапия:
 - ▶ 1989г.: цисплатин + этопозид
 - ▶ 2015г.: цисплатин + этопозид

Эффективность химиотерапии составляет более 70% при распространенной стадии и даже выше при ограниченной стадии болезни. Но у большинства больных заболевание быстро рецидивирует и становится резистентными к химиотерапии.

МРЛ	Ограниченная стадия	Распространенная стадия
Медиана выживаемости , мес.	19-23	8-10
2-летняя выживаемость	41-47%	5-10%
5-летняя выживаемость	15-30%	< 1%

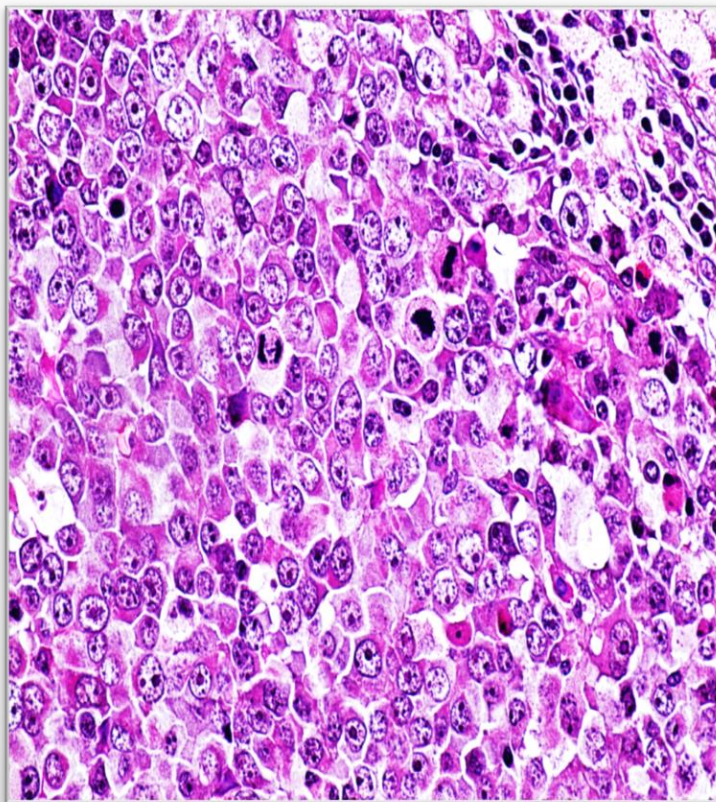
Мелкоклеточный рак легкого. Характеристики.

- ▶ Ассоциирован с курением
- ▶ Обычно центральной локализации
- ▶ Диссеминированный на момент установления диагноза
- ▶ Ассоциирован с паранеопластическим синдромом
- ▶ Чувствителен к химиотерапии
- ▶ Чрезвычайно агрессивен



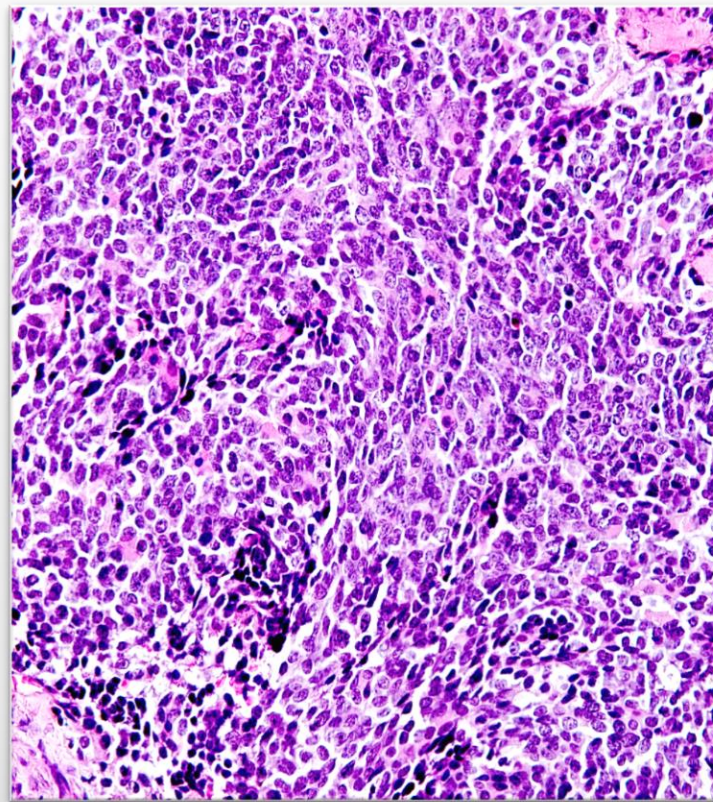
Критерии WHO 2015

КРУПНОКЛЕТОЧНЫЙ НЭ РАК ЛЕГКОГО



- ▶ **> 10 митозов (в среднем 70) / 2 мм²**
- ▶ **Обширные некрозы**
- ▶ **Ki-67 = 40-60%**

МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО



- ▶ **> 10 митозов (в среднем - 80) / 2 мм²**
- ▶ **Обширные некрозы**
- ▶ **Ki-67 = 50-100%**

Легочные карциноиды и МРЛ. Генетические различия

	<u>Карциноид</u>	<u>МРЛ</u>
RB1	N	He-N (95%)
TP53	N	He-N (50%)
N-мус Онкоген	N	Амплифицирован у 30% больных
MEN1/PSIP1/ARID1A	He-N (> 50%)	N

Fernandes-Cuesta et al. Nature Commun 2014;5:3518



Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ).

Стадирование

Ограниченная стадия (limited disease)

Опухоль ограничена гемитораксом.

Ипсилатеральные надключичные лимфоузлы облучаются в тех же полях облучения, что и первичная опухоль

Распространенная стадия (Extensive disease)

Всякое другое распространение по сравнению с ограниченной стадией.

Сюда также относят злокачественный плеврит или перикардит, контрлатеральные лимфоузлы и подкожные узлы



Роль хирургии при лечении больных МРЛ

- ▶ В настоящее время хирургия не может рассматриваться как стандарт лечения для абсолютного большинства больных МРЛ
- ▶ Однако, из анализа нерандомизированных исследований очевидно, что операция у больных МРЛ I стадии является доказанным методом выбора
- ▶ Хирургия может быть использована у больных МРЛ II стадии, хотя это заключение подтверждено недостаточным количеством клинических исследований



Результаты хирургического лечения больных МРЛ (данные 2006-2009 г.)

Авторы	Число больных	5-летняя выживаемость		
		I-II ст.	III-IV ст.	общая
Chandra V. et al., 2006 (10)	67	38%	16%	
Lim E. et al., 2007 (11)	51			61%
Моисеев П.И., Жарков В.В. с соавт., 2007 (12)	130	28,1%	22,6%	25,7%
Hanagiri T. et al., 2009 (13)	53	I ст. – 55%	II-III ст. – 38%	34,3%
Takashi I. et al., 2009 (14)	36	53%		57,5%
Трахтенберг А.Х. с соавт., 2009 (15)	210	I ст. – 43% II ст. – 22,8%	III ст. – 6%	17,9%



Заключение Международной Ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) 2009

- ▶ Клиническое и патологоанатомическое стадирование по системе TNM являются важными в оценке результатов лечения больных МРЛ
- ▶ IASLC рекомендует проводить стадирование МРЛ по системе TNM. В последних публикациях 2011-2012гг МРЛ уже стадируется по этой системе.
- ▶ Во всех клинических испытаниях при МРЛ необходимо провести стратификацию больных по стадиям, как при хирургическом лечении, так и при комбинированных методах, для сравнения результатов лечения и выработки рекомендаций для будущих исследований
- ▶ Стадирование по системе TNM станет стандартом во всех случаях МРЛ и термины «локализованная» и «распространенная» стадия в будущем применяться не будут



Активность отдельных цитостатиков при МРЛ (сводные данные)

Препараты	Активность
Циклофосфан	25-31%
Ифосфамид	20-25%
Доксорубин	20-25%
Винкристин	25-40%
Цисплатин	18-20%
Карбоплатин	20-40%
Таксол	36-48%
Таксотер	25-30%
Гемцитабин	14-27%
Топотекан	20-39%
Иринотекан	26-47%
Навельбин	16-27%
Этопозид	28-50%

Изменение схем ХТ при МРЛ в историческом ракурсе

С 1946 г. **Монохимиотерапия** (эмбихин, циклофосфан, нитрозомочевины и др.)

С 1970 г. **CAV** (циклофосфан + доксорубицин + винкристи). *Первая эффективная схема ХТ при МРЛ (в СССР – САМ)*

С 2000 г. **EP** (этопозид + цисплатин).
Более эффективная схема vs CAV, особенно в комбинации с ЛТ

С 2003 г. **С** (этопозид + карбоплатин).
У пожилых и ослабленных больных

С 2005 г. **IP** (иринотекан + цисплатин).
Лучшие показатели ОВ и ОЭ и меньшая гематологическая токсичность vs EP

Стандарты современной терапии МРЛ.

Метаанализ рандомизированных испытаний

Стадия МРЛ	Схемы лечения
Распространенная	<ol style="list-style-type: none">1. Этопозид + Цисплатин (EP)2. Этопозид + Карбоплатин (EC)3. Иринотекан + Цисплатин (IP)4. Иринотекан + Карбоплатин (IC)5. ПОМ при любом эффекте
Локализованная	<ol style="list-style-type: none">1. Одновременная ХТ (ранняя) и ЛТ2. ПОМ при ПР и ЧР
II линия	<ol style="list-style-type: none">1. САУ2. Топотекан3. Амрубицин

Одновременная химиолучевая терапия лМРЛ

Данные норвежских клинических исследований (1990-2002 г.)

Схемы ХТ	Число больных	Медиана выживаемости, мес.	Выживаемость	
			2 года	5 лет
РЕ	110	14,5	25% P=0,001	10% P=0,001
СЕV	108	9,7	8%	3%



«Ранняя» и «поздняя» ЛТ при локализованном МРЛ

Данные японских клинических исследований, 2003

Химиотерапия: EP	Лучевая терапия	
	«ранняя» с I циклом ХТ	«поздняя» с IV циклом ХТ
Полная ремиссия	40%	27%
Медиана выживаемости, мес.	27	19
5-летняя выживаемость, %	24	18
ХТ – схема EP: Этопозид 100 мг/м ² 1-3 дни Цисплатин 80 мг/м ² 1-й день	Лучевая терапия: СД – 45 Гр по 2 фракции в день	



Эффективность «ранней» химиолучевой терапии при локализованном МРЛ.

Схема ХТ	Число больных	Объективный эффект			Стабилизация
		ПР	ЧР	ОЭ	
Этопозид + цисплатин	14	9 64,3%	4 28,6%	13 92,9%	-
Таксол + цисплатин	15	11 73,3%	3 20%	14 93,3%	1 (6,7%)
Всего	29	20 69%	7 24,1%	27 93,1%	

Дгебуадзе Э.Н. 2007, отделение химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»



II фаза клинических испытаний комбинированной ХТ схем IP и EP при рМРЛ. Клинические результаты SWOG.

	ОЭ	Медиана выживаемости	2-летняя выживаемость
Цисплатин 60мг/м² в 1 день Иринотекан 60мг/м² в 1, 8, 15 дни	84%	12,8 мес.	19%
Цисплатин 80мг/м² в 1 день Этопозид 100мг/м² в 1-3 дни	68%	9,4 мес.	5%

Lara P.N. et al J.C.O. 2009, 27



III фаза: Иринотекан + Карбоплатин vs Этопозид + Карбоплатин при рМРЛ

Схема ХТ	Число больных	Медиана выживаемости	1-летняя выживаемость
Иринотекан + Карбоплатин	106	8,5 мес.	34%
Этопозид + Карбоплатин	104	7,1 мес.	24% (p=0,02)
Всего	210		

Hermes A. et al. (Швеция), J. Clin. Oncol., 2007, abs. 7523

Результаты химиотерапии рМРЛ (данные отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н. Блохина»)

Схемы ХТ	Число б-х	Линия ХТ	Общий эффект	Токсичность III-IV ст.	
				нейтропения	анемия
Таксотер + Цисплатин	33	I	54,9%	37%	-
Иринотекан + Цисплатин	44	I	78,6%	40,7%	15,6%
Нидран + Этопозид + Цисплатин	68	I	64,7%	59,2%	22,2%
Араноза + Доксорубицин + Винкристин	43	II	23,2%	12,8%	2,2%
Этопозид + цисплатин	119	I	68,1%	39%	-
Всего	307				



ПОМ при распространенном МРЛ. Мультицентровое исследование (Голландия, Великобритания, Бельгия)

	Больные с РМРЛ, без mts в мозг, после 4-6 курсов ХТ с эффектом. ЛТ СОД – 25-30 Гр	
	с ПОМ	без ПОМ
Число больных	134	142
Частота развития mts в мозг	16,8%	41,3%
Медиана выживаемости без прогрессирования	3,8 мес.	3 мес.
Медиана общей выживаемости	6,7 мес.	5,4 мес.
1-летняя выживаемость	27,1% (p=0,003)	13,3%

Заключение: авторы считают, что ПОМ должно быть включено в стандарт лечения больных РМРЛ при эффективной ХТ



Оценка роли ПОМ при МРЛ (n=670)

(данные NCI США, 1988-1997)

Выживаемость	Без ПОМ	С ПОМ	P
2 года	23%	42%	< 0,001
5 лет	11%	19%	< 0,001
10 лет	6%	9%	< 0,001

Patel S. et al., ECCO-14, 2007



Таргетная терапия при МРЛ

Мишень	Препарат	Фаза испытаний	Результат
Матриксные металлопротеиназы	Маримастат	III	Отрицательный
c-kit	Иматиниб	II	Отрицательный
EGFR	Гефитиниб	II	Отрицательный
Bcl-2	Облимерсен	II	Отрицательный
mTOR	Темсиролимус	II	Отрицательный
Ганглиозиды	Вакцина ВЕС-2	III	Отрицательный
EGFR + VEGF	Вандетаниб	II	Отрицательный
Ангиогенез	Бевацизумаб Талидомид	II III	Положительный Отрицательный

Для МРЛ в настоящее время еще не определен молекулярный патогенез. Для таргетной терапии были изучены многие варианты, однако большинство исследований были проведены у «нетаргетной популяции».

Рандомизированное исследование по II фазе изучения роли бевацизумаба в I линии ХТ рМРЛ. Результаты исследования SALUTE

	Число больных	Медиана БРВ	Медиана ОВ	ОЭ	Медиана длительности эффекта
Цисплатин (карбоплатин) + этопозид + бевацизумаб 4 цикла	52	5,5 мес.	9,4 мес.	58%	4,7 мес.
Цисплатин (карбоплатин) + этопозид + плацебо 4 цикла	50	4,4 мес.	10,9 мес.	48%	3,2 мес.
Всего	102				

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: добавление бевацизумаба к схеме EP увеличивает БРВ со стандартной токсичностью, но не увеличивает ОВ

Spigel D. et al, J.C.O. 2011, 29, 16

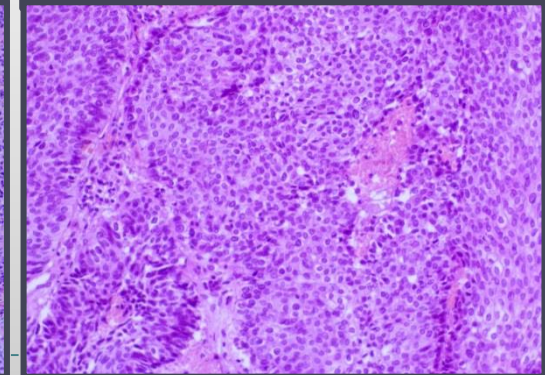
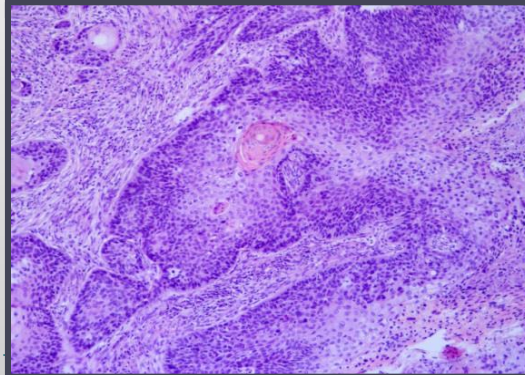
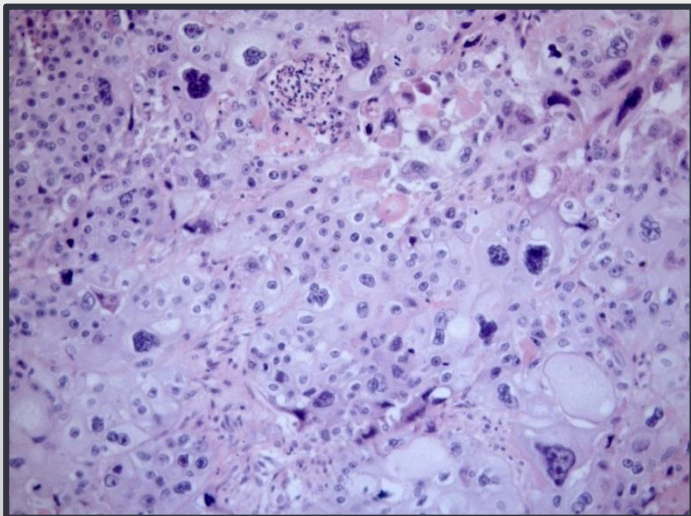
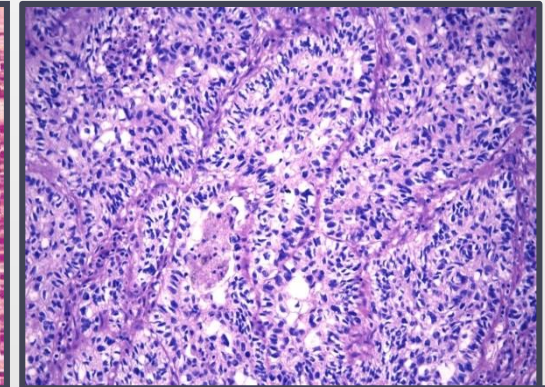
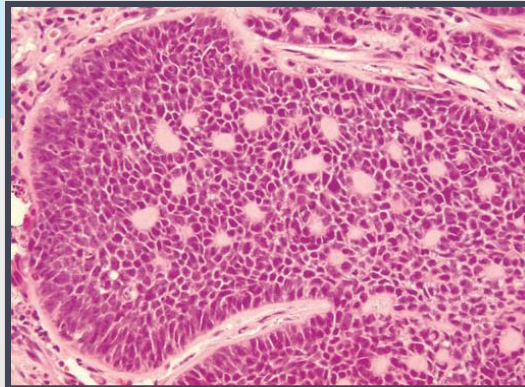
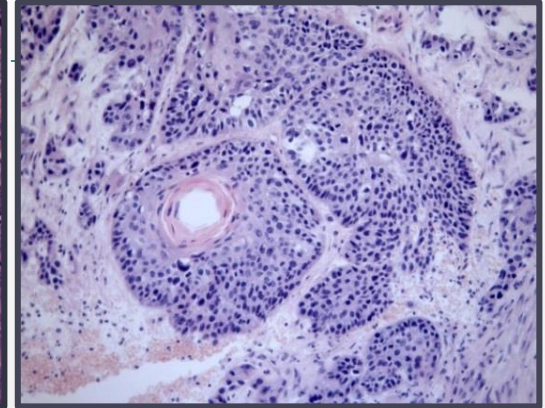
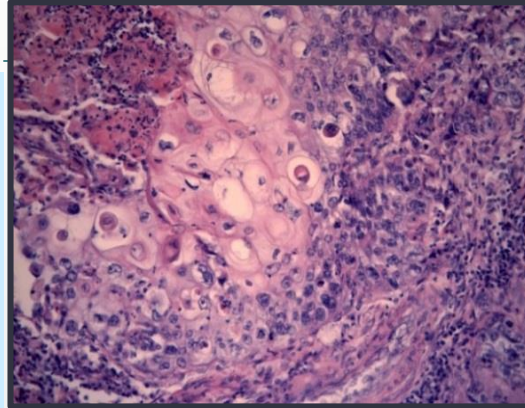
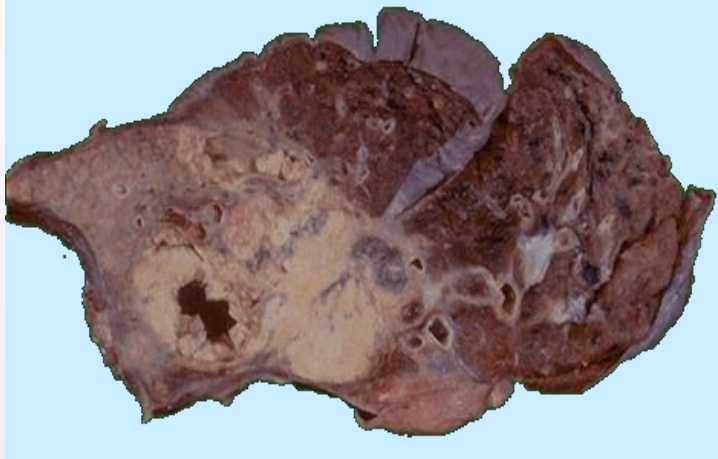


***Основа правильной тактики –
правильный морфологический
диагноз!!!***

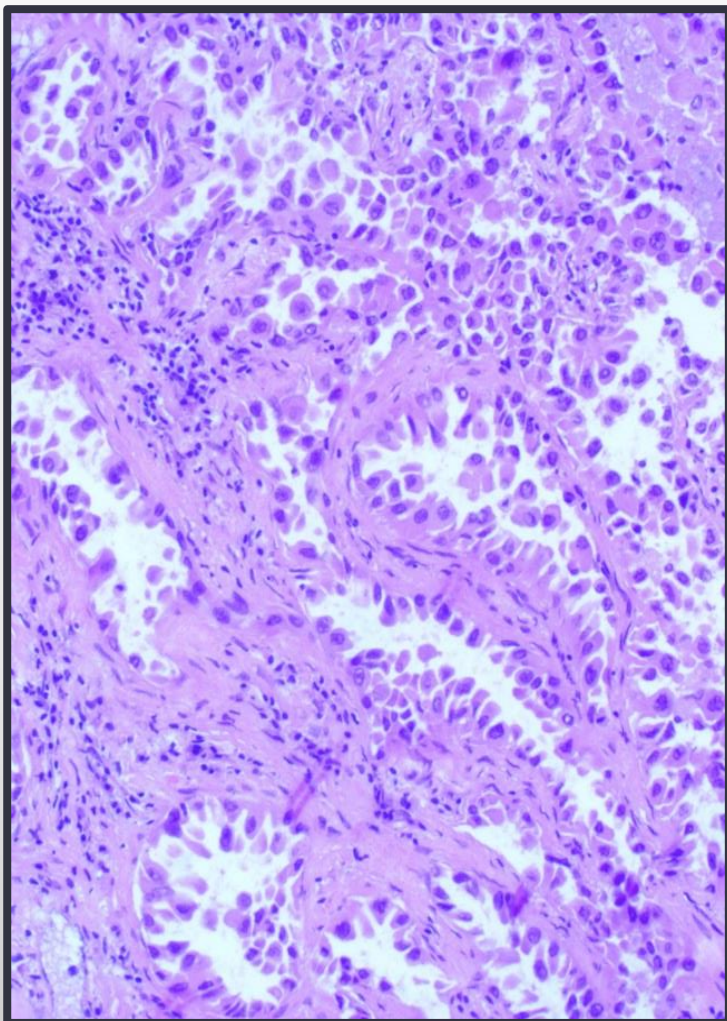


ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

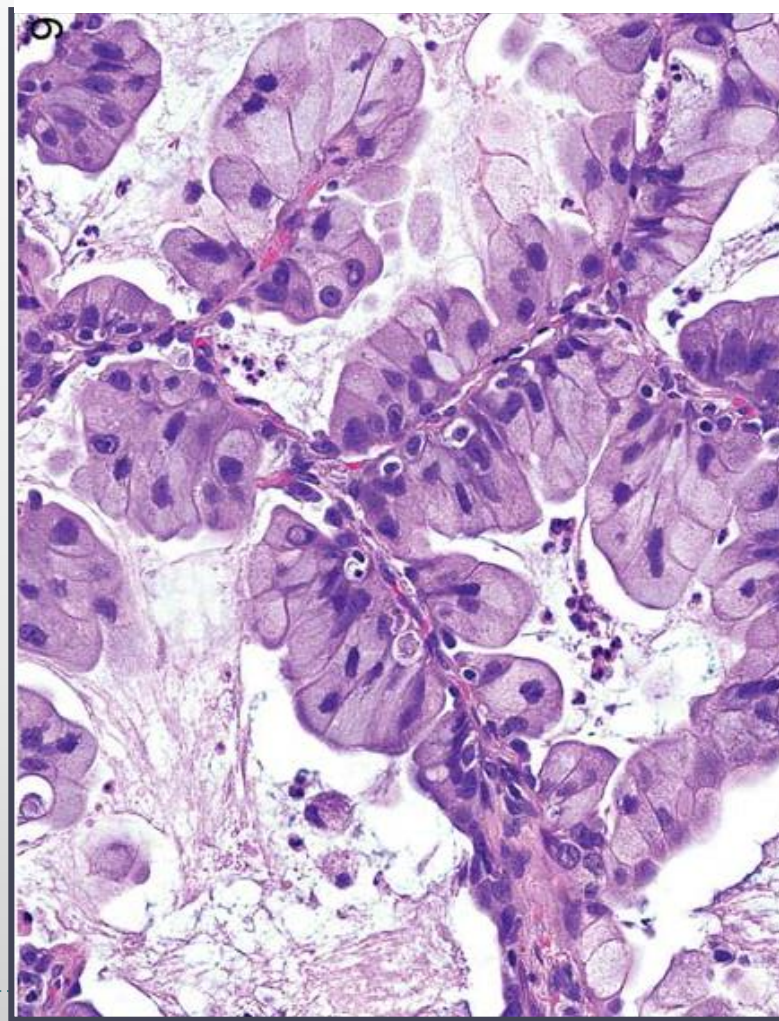
Очень большое количество генетических aberrаций



**ИНВАЗИВНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА С
ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЧЕШУЙЧАТОГО
СУБТИПА (прежний БАР)**

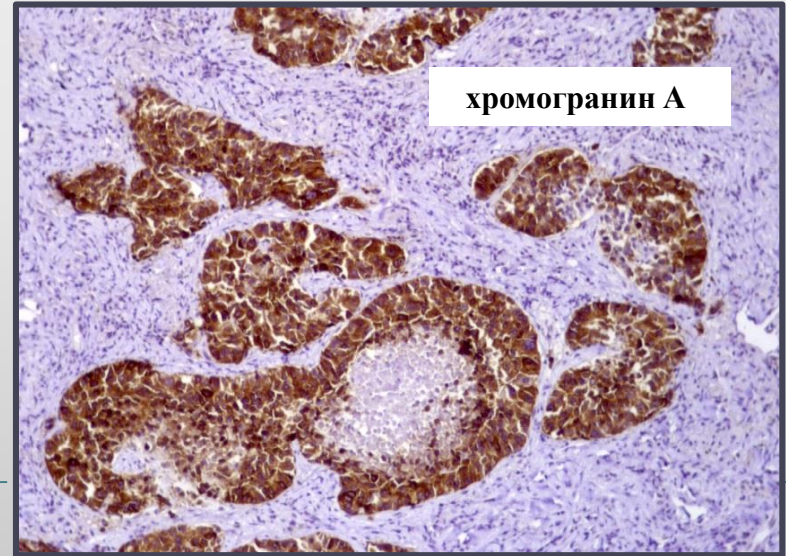
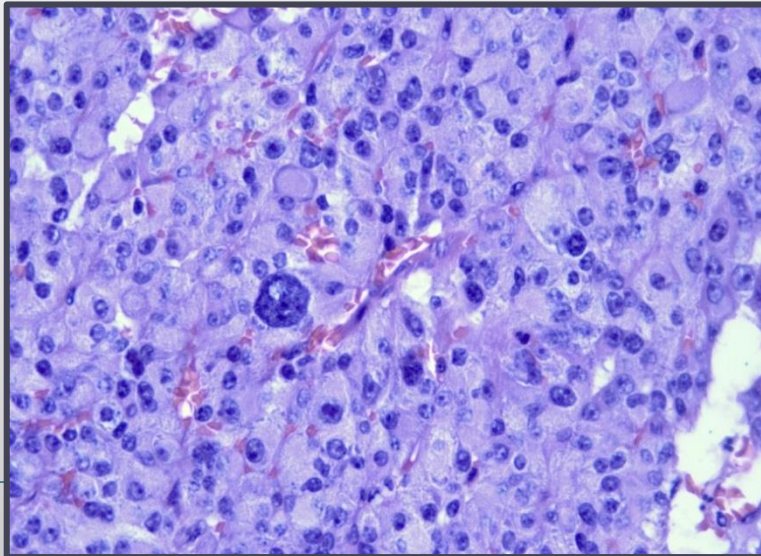
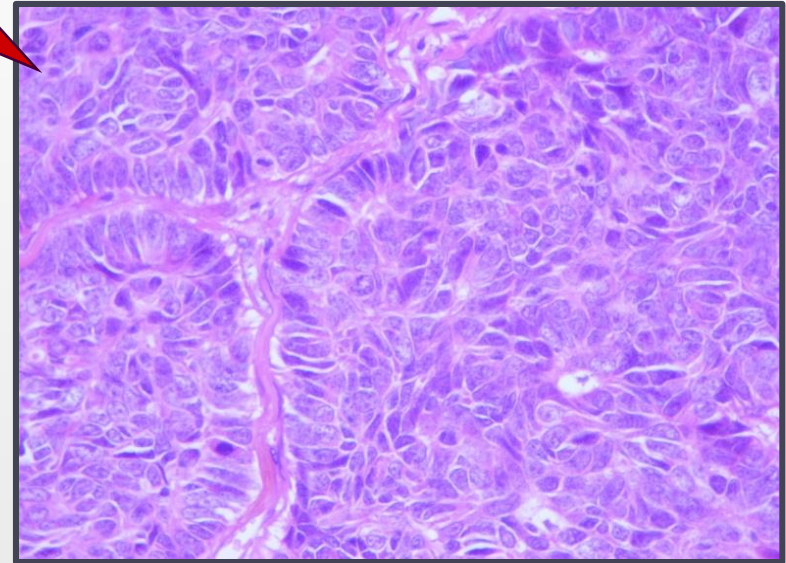
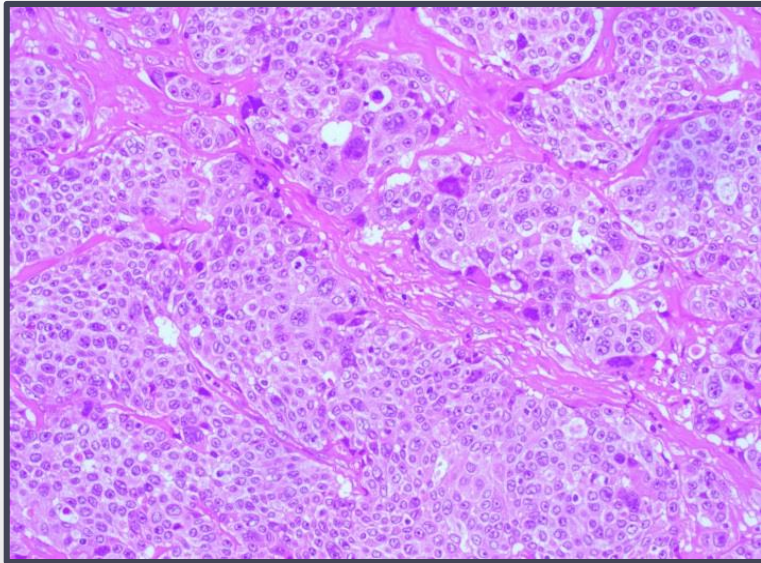


**ИНВАЗИВНАЯ МУЦИНОЗНАЯ
АДЕНОКАРЦИНОМА**

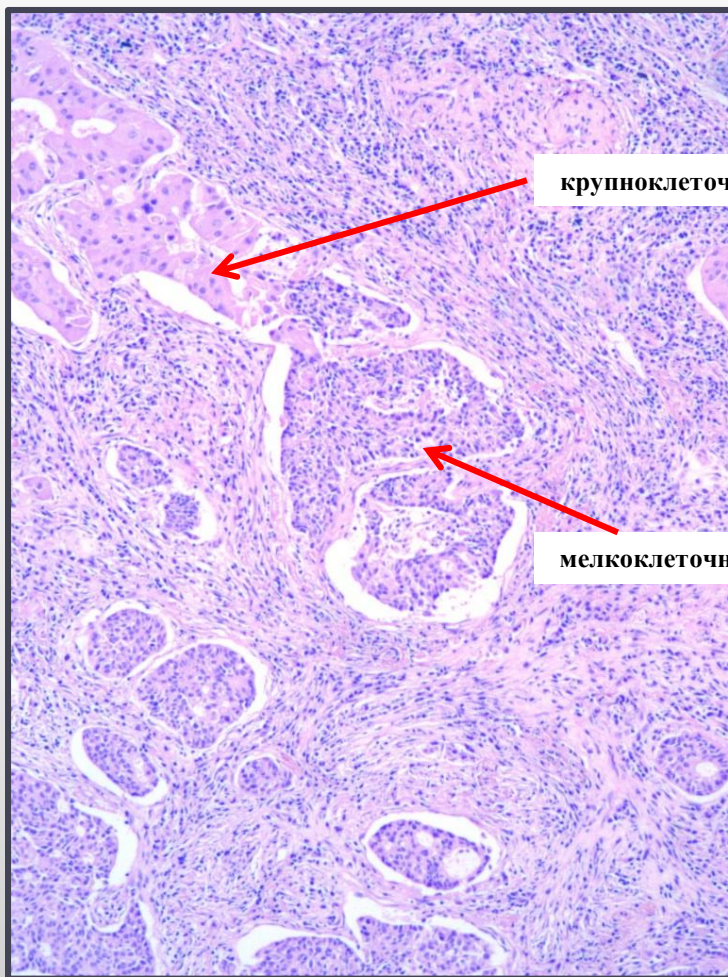


КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА -
ее обязательно следует дифференцировать с
крупноклеточной нейроэндокринной
карциномой

**КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ
НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ КАРЦИНОМА**

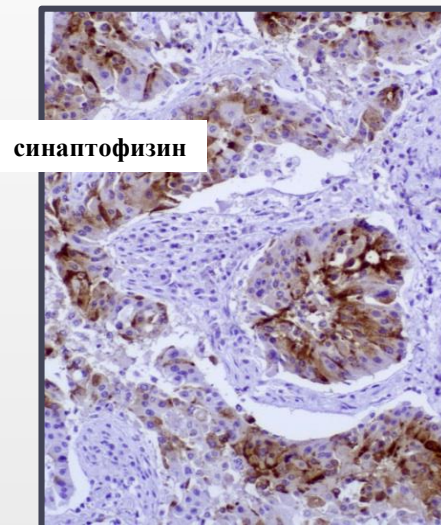
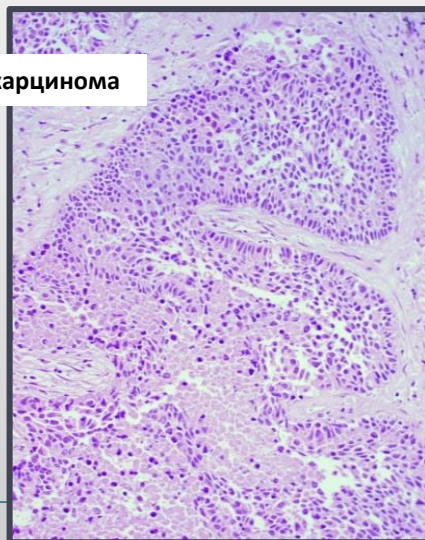
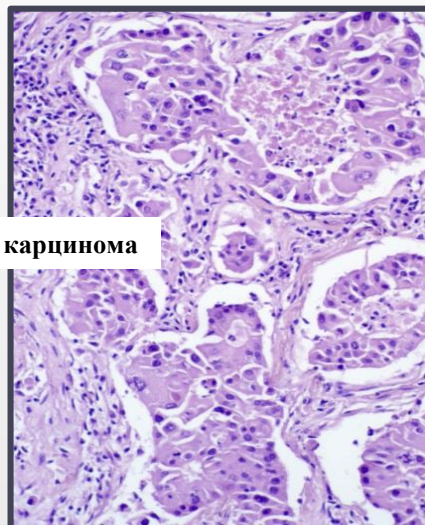


Смешанная крупно-мелкоклеточная карцинома

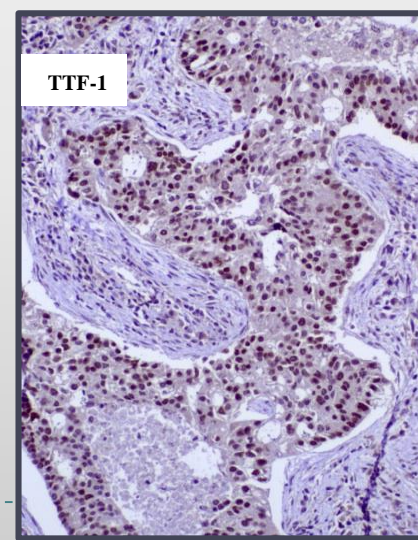


крупноклеточная карцинома

мелкоклеточная карцинома



синаптофизин



TTF-1



Благодарю за внимание!

