

РАК ЛЕГКОГО

Рак легкого — опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в слизистой оболочке бронха, бронхиол и слизистых бронхиальных желез.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость населения раком легкого за последние 50 лет резко возросла во многих странах мира. В настоящее время в большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Ежегодно в мире регистрируется более 1,2 млн новых случаев рака легкого (чаще среди мужчин), что составляет более 12% от числа всех выявленных злокачественных новообразований, из них до 60% приходится на развитые страны.

Самые высокие показатели заболеваемости отмечены в Северной Америке и Европе (особенно в Восточной), несколько ниже — в Южной Америке, Австралии и некоторых регионах Восточной Азии.

Значительно ниже заболеваемость среди женщин. Ее показатели максимальны в Северной Америке и Северной Европе; высока заболеваемость женского населения в Китае (13,4%) и Австралии (16,1%). В 2000 г. в России раком легкого заболели 63,1 тыс. человек.

Ежегодно в мире регистрируется 921 тыс. смертей от рака легкого. Абсолютное число умерших в России увеличилось за 20-летний период на 40% и достигло в 2000 г. 58,9 тыс. В структуре умерших от злокачественных новообразований доля рака легкого составляла 30,8% у мужчин и 6,6% у женщин; в США — 31% и 25% соответственно. Стандартизованный показатель смертности у лиц обоего пола составил 60,1% и 5,9% соответственно. Ранжированный ряд 45 стран мира представлен в отношении смертности от рака легкого в следующем порядке: для мужчин — Венгрия, Польша, Россия, Чехия, Эстония; для женщин — Дания, США, Канада, Англия, Венгрия, а Россия находится на 27 месте. Очень малое различие в среднем возрасте заболевших (64,7 лет) и умерших (65,1 лет) является следствием неблагоприятного прогноза при этой форме опухоли, характеризующейся высокой летальностью. По данным SEER, 5-летняя выживаемость больных в США в целом составляет 14%, в Европе — всего 8%, такие же показатели в развивающихся странах.

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Роль курения в этиологии рака легкого

Курение является наиболее важным фактором химически индуцированного рака легкого. С ним связано 70-95% случаев возникновения рака легкого, а риск его развития у

курящих в среднем в 10 раз выше, чем у некурящих. Установлено, что табачный дым содержит более 3800 химических веществ, многие из которых являются канцерогенными для человека. К ним относятся прежде всего полиароматические углеводороды, в том числе бенз(а)пирен(БП), 2-толуидин, 2-нафтиламин, 4-аминобифенил; металлы — никель, полоний-210 — и ряд N-нитрозосоединений. Относительный риск развития рака легкого, связанный с курением, возрастает и зависит от количества выкуриваемых в день сигарет. Однако *продолжительность курения, является более существенным фактором, чем количество ежедневно выкуриваемых сигарет.*

Профессиональные факторы

Немаловажную роль в возникновении рака легкого играют профессиональные факторы. С достоверностью установлена этиологическая связь возникновения рака легкого с такими веществами и производственными процессами, как асбест, мышьяк, хром, никель и их соединения, радон и продукты его распада, горчичный газ, каменноугольные смолы, подземная добыча гематит, алюминиевая промышленность, производства, связанные с коксованием угля, выплавкой железа и стали, резиновая промышленность и др. Доля рака легкого, связанного с профессиональными факторами, колеблется в пределах от 4 до 40%, в зависимости от места и времени проводимого исследования, а также от концентрации в зоне эпидемиологического исследования в определенный период времени того или иного канцерогенного фактора. *Необходимо отметить, что курение и профессиональные факторы синергически влияют на риск возникновения рака легкого.*

Загрязнение атмосферного воздуха

Рак легкого в большей степени, чем другие формы злокачественных опухолей, связан с загрязнением атмосферного воздуха канцерогенными веществами. Они обнаруживаются не только на территории промышленных предприятий, выбрасывающих их, в промышленных центрах, вдоль автомобильных магистралей, но и далеко за их пределами. Существующие эпидемиологические данные о загрязнении атмосферного воздуха как этиологическом факторе рака легкого указывают на то, что загрязнение воздуха, *скорее всего, влияет на риск развития этого заболевания, но влияние курения и профессиональных факторов имеет гораздо большее значение.*

Загрязнение воздуха жилых помещений

В последние годы появился большой интерес к изучению роли загрязнения воздуха жилых помещений табачным дымом и альфа-частицами радиоактивного излучения радона и его производных в этиологии рака легкого. Свидетельства канцерогенного воздействия ионизирующего излучения были выявлены на людях. Наиболее весомым из всех естественных источников ионизирующего излучения, является *радон — невидимый и не имеющий вкуса и запаха тяжелый газ.*

На поступление радона в жилые помещения влияет ряд факторов: содержание и выделение его из подстилающих горных пород, из строительных материалов, которые часто содержат высокие концентрации радона и его производных, потребление питьевой воды и газа, содержащих радон, вентиляция помещений и др. Легкие (поскольку 70% осаждения радона приходится на них) подвергаются особенно высокому риску злокачественных изменений, в связи с альфа-излучением из продуктов деградации радона.

Результаты эпидемиологических исследований позволили предположить, что различные факторы вызывают определенный гистологический тип рака легкого. Было показано, что связь между курением и риском возникновения рака легкого — самая значительная для плоскоклеточного и меньшее для крупноклеточного рака и аденокарциномы, которая часто встречается у некурящих женщин и среди населения с невысокой заболеваемостью раком легкого.

Таким образом, результаты эпидемиологических исследований влияния факторов окружающей среды на риск развития рака легкого позволяют сделать вывод, что доля влияния различных изучаемых факторов неодинакова, а именно, роль курения и профессиональная экспозиция несравнимо больше, чем загрязнение атмосферного воздуха.

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЛЕГКОГО

В основу существующих классификаций рака легкого положены 2 принципа: клинико-анатомический и гистоморфологический. Наибольшее практическое применение получила *Клинико-анатомическая классификация рака легкого*, предложенная А.И. Савицким в 1957 г., согласно которой выделяют:

1. Центральнй рак:

- а) эндобронхиальный;
- б) перибронхиальный;
- в) разветвленный.

2. Периферический рак:

- а) круглая опухоль;
- б) пневмониеподобный рак;
- в) рак верхушки легкого (Панкоста).

3. Атипичные формы, связанные с особенностями метастазирования:

- а) медиастинальная;
- б) милиарный карциноматоз и др.

В клинике *преобладают центральный и периферический рак*. Эти виды опухоли существенно отличаются друг от друга по анатомическому расположению, симптоматике и клиническому течению.

Центральный рак поражает крупные бронхи (главные, долевыe и сегментарные), *периферический* — субсегментарные и более мелкие бронхи. Соотношение первично выявленного центрального и периферического рака составляет примерно 2:1 соответственно. Существенное значение в характеристике центрального рака легкого имеет форма роста опухоли.

Экзофитный рак с эндобронхиальным (в просвет бронха) ростом опухоли характеризуется частичной или полной его обтурацией.

Эндофитный рак с экзобронхиальным (перибронхиальным) ростом опухоли характеризуется преимущественным ее распространением в толщу легочной ткани. Длительное время сохраняется проходимость бронха.

Разветвленный рак с перибронхиальным ростом опухоли характеризуется муфтообразным расположением новообразования вокруг бронха, равномерно сужая его просвет.

В клинической практике чаще наблюдается *смешанный характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента*. Окончательное суждение о характере роста опухоли можно иметь только при морфологическом изучении операционного препарата или патологоанатомическом исследовании.

Периферический рак — это наиболее часто круглая или узловатая опухоль в виде шаровидного образования в ткани легкого, реже — в виде уплотнений неправильной формы. По клиническому течению и особенностям диагностики данные опухоли делятся на 2 группы: *связанные с просветом бронха и не связанные с просветом бронха*. Выделяют также *полостную форму* периферического рака, которая характеризуется наличием полости распада опухоли; *пневмониеподобная форма* периферического рака не имеет четких границ, по клинико-рентгенологическим данным напоминает пневмонию с локализацией в сегменте или доле легкого;

Отдельно выделяется *рак верхушки легкого*, локализующийся в апикальной его части с тенденцией к врастанию и разрушению I и II ребер и поперечных отростков шейных и верхнегрудных позвонков. Для этой опухоли характерен клинический синдром (боли в области плечевого сустава и плеча, прогрессирующая атрофия мышц дистальных отделов предплечья и синдром Горнера), впервые описанный американским рентгенологом Н. Pancoast в 1924 г., вследствие чего и опухоль названа опухолью Панкоста.

К настоящему времени получены убедительные данные о том, что *центральный и периферический рак* различаются не только локализацией и структурами, из которых он развивается, но и особенностями этиологии, пато-, морфо- и гистогенеза. В этиологии центрального рака легкого имеет значение вдыхание канцерогенных веществ, а периферического — проникновение канцерогенов с крово- и лимфотоком, что подтверждается экспериментальными и клиническими данными.

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие злокачественной опухоли — многофакторный и многостадийный процесс, в основе которого лежит накопление клетками различных генетических изменений, приводящих к злокачественной трансформации. Малигнизация нормальных клеток является следствием каскадного накопления в их геноме различных нарушений. Предполагается, что для развития рака у человека необходимы изменения не менее 6-10 генетических факторов.

Известно, что основной причиной возникновения и прогрессии злокачественных новообразований является нарушение функционирования относительно небольшого числа генов, в частности, *протоонкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста (антионкогенов)*. Кроме того, существует большая группа генов-модуляторов, не отвечающих за злокачественную трансформацию клеток, но способствующих распространению опухоли в организме.

В настоящее время накоплен достаточно большой объем данных, касающихся отдельных молекулярно-генетических характеристик различных типов рака легкого. И хотя спектр генетических изменений в случае каждой конкретной опухоли носит индивидуальный характер, тем не менее наблюдаются определенные закономерности генных альтераций, которые дают основания связывать их с развитием или характером прогрессии той или иной патологии.

В патогенезе рака легкого можно условно выделить 3 этапа.

I этап связан с первичным контактом канцерогенного агента и легких, его активацией, взаимодействием с ДНК эпителиальной клетки, что приводит к изменению ее генома и фенотипа, *образованию латентной раковой клетки*.

II этап характеризуется хроническим повторным контактом канцерогенов или некоторых других повреждающих агентов (промоторов) с клетками; происходят дополнительные генные изменения, вызывающие размножение раковых клеток с

образованием опухолевого узла.

III этап — нарастание различных признаков злокачественности (атипии, инвазивного роста, метастазирования, хромосомных aberrаций и др.), часто независимо друг от друга.

Ключевым моментом I и II этапов патогенеза рака легкого является повреждение генома эпителиальной клетки, которое развивается в 3 направлениях: хромосомных aberrаций, точечных мутаций и повреждения протоонкогенов. В немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) при росте в культуре ткани в клетке часто возникают повреждения 1-й, 2-й, 3-й и 9-й хромосом. Хромосомные aberrации зарегистрированы в мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) в виде делеции (утраты части хромосомы) в коротком плече 3-й хромосомы.

Рост и дифференцировка опухолевых клеток регулируется онкогенами и генами-супрессорами через их белковые продукты. Онкогены — нормальные клеточные гены (протоонкогены), изменение в структуре или уровне экспрессии которых приводят к продукции измененного белкового продукта и нарушению нормальных взаимосвязей с белками — партнерами. Антионкогены — гены, кодирующие ключевые регуляторные белки, потеря которых влечет за собой нарушение контроля клеточной пролиферации. В настоящее время известно более 100 различных онкогенов и около 10 генов-супрессоров.

К изменениям, появляющимся при злокачественной трансформации развитие опухолевого процесса, можно отнести:

- ◆ точечные мутации в кодирующих и регуляторных областях онкогенов и генов-супрессоров;
- ◆ амплификацию (увеличение числа копий) онкогенов;
- ◆ активацию под влиянием экзогенных промоторов;
- ◆ делецию отдельных аллелей и генных локусов, хромосомные перестройки;
- ◆ изменение экспрессии генов на уровне транскрипции и трансляции.

Концепция протоонкогенов позволяет установить взаимосвязь между всеми теориями канцерогенеза, поскольку повреждение или активация этих особых генов может происходить при воздействии самых различных канцерогенов. Множественные хромосомные и генные мутации, выявляемые при раке легкого в пределах каждой опухоли, свидетельствуют в пользу гипотезы о многоступенчатости онкогенеза.

МОРФОГЕНЕЗ

Начальным этапом морфогенеза центрального рака легкого является повреждение бронхиального эпителия. Продолжающееся действие канцерогенного агента может приводить к нарушению клеточной дифференцировки в очагах повреждения и пролиферации базальных клеток, что вызывает развитие *плоскоклеточной метаплазии*. Эпителий в очагах плоскоклеточной метаплазии обладает повышенной чувствительностью к канцерогенным воздействиям и быстрее может подвергаться трансформации. *Следующим этапом морфогенеза является дисплазия эпителия,*

развивающаяся в бронхах в очагах плоскоклеточной метаплазии, особенно часто в местах выхода выводных протоков бронхиальных желез. Установлено, что *дисплазия I и II степени* может быть вызвана воздействием различных повреждающих агентов, как канцерогенных, так и неканцерогенных. *Дисплазия эпителия бронхов III степени* возникает (в эксперименте) только при действии канцерогенных веществ. Дисплазия и *carcinoma in situ* в интактных бронхах больных раком легкого выявляются в

2–3 раза чаще, чем у людей с неопухолевыми заболеваниями легких.

Морфогенез периферического рака легкого и предраковые изменения при нем

изучены гораздо меньше, чем при центральном раке. Установлено, что периферический рак в подавляющем большинстве случаев развивается в очагах пневмосклероза после перенесенного туберкулеза, пневмоний, инфаркта легкого, вокруг инородных тел. В рубцах на периферии легкого обнаруживается широкий спектр предопухолевых изменений эпителия мелких бронхов, бронхиол, альвеол, часто выявляются очаги аденоматоза. *Роль рубца в злокачественной трансформации клеток может быть связана с депонированием в нем канцерогенных агентов, гипоксией, местной иммунодепрессией, нарушением межклеточных регуляторных взаимодействий.*

Для практического использования удобна Отечественная гистологическая классификация рака легкого (Краевский Н.А., 1976; Ольховская И.Г., 1982).

I. Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак:

- а) высокодифференцированный;
- б) умеренно дифференцированный;
- в) малодифференцированный.

II. Мелкоклеточный рак:

- а) овсяноклеточный (лимфоцитоподобный), веретенклеточный;
- б) плеоморфный.

III. Аденокарцинома:

- а) высокодифференцированная (ацинарная, папиллярная);
- б) умеренно дифференцированная (железисто-солидная);
- в) малодифференцированная (солидный рак с образованием слизи);
- г) бронхиолоальвеолярная («аденоматоз»).

IV. Крупноклеточный рак:

- а) гигантоклеточный;
- б) светлоклеточный.

V. Смешанный рак (плоскоклеточный и аденокарцинома и т. д.)

Для оценки распространенности рака легкого используется Международная классификация по системе TNM (5-е издание, 1998). Она позволяет систематизировать различные клинические ситуации, выработать общую тактику лечения, прогнозировать и объективно оценивать его результаты на основе анатомических параметров опухоли (табл. 1)

Таблица 1

Группировка по стадиям

Occult carcinoma	T _x	N ₀	M ₀
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия IA	T ₁	N ₀	M ₀
Стадия IB	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIA	T ₁	N ₁	M ₀
Стадия IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N _{1, N2}	M ₀
Стадия IIIB	Любая T	N ₃	M ₀
	T ₄	Любая N	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁

ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО

Клинические проявления рака легкого

Сопутствующие раку легкого клинические признаки заболевания неспецифичны, весьма вариабельны, и их проявление зависит от стадии развития опухоли.

Принято выделять 3 периода развития рака легкого:

1) так называемый *биологический период*, который охватывает время от начала возникновения опухоли до появления первых рентгенологических ее признаков;

2) *доклинический или бессимптомный период*, который характеризуется только рентгенологическими и/или бронхоскопическими проявлениями рака;

3) *клинический период*, когда наряду с рентгенологическими отмечаются также клинические симптомы заболевания

Начальные проявления рака легкого в I стадии заболевания, как правило, относятся к биологическому или бессимптомному периоду развития опухоли. *Полное отсутствие в это время признаков расстройства здоровья в подавляющем большинстве случаев исключает не только самостоятельное обращение больных за врачебной помощью, но и раннее выявление болезни.* Как правило, пациенты обращаются в лечебные учреждения во II-III стадиях заболевания, но даже в это время клинические проявления рака легкого весьма неоднозначны и неспецифичны.

Рак легкого не имеет патогномоничных симптомов. Клинические проявления зависят от локализации опухоли в легком, существующих анатомических и функциональных нарушений, степени их выраженности, количества и длительности. Необходимо помнить, что различные клинические "маски" рака легкого, под которыми подразумевают симптомы или синдромы, обусловленные вторичными патологическими процессами (опухолевый стеноз бронха, гиповентиляция, пневмония или ателектаз соответствующего участка легкого, очаговый пневмосклероз, бронхоэктазы, плеврит и др.), являются следствием изменений, возникающих в ходе роста первичной опухоли.

По патогенетическому механизму клинические симптомы делятся на первичные,

вторичные и общие.

К *первичным*, или местным, относятся проявления, обусловленные первичной опухолью; как правило, это кашель, примесь крови в мокроте (кровохаркание), одышка и боль в груди.

Вторичные симптомы возникают вследствие присоединения осложнений инфекционной природы либо в результате метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, отдаленных органов или прорастания соседних структур.

Общие проявления болезни, такие, как слабость, снижение трудоспособности, повышенная утомляемость, потеря веса, гипертермия, являются результатами интоксикации организма продуктами жизнедеятельности опухоли или возникают вследствие присоединения воспалительных осложнений со стороны легких и плевры.

При малых размерах первичной опухоли данные наружного осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации могут быть нормальными. При физикальном исследовании необходимо обратить особое внимание на лимфатические узлы в области прескаленного пространства шеи, локальные усиливающиеся боли при пальпации, на появление каких-либо новообразований на коже или под кожей, изменения со стороны невралгического статуса, зрения, звучность голоса.

Особенности клинической картины рака верхушки легкого (опухоль Панкоста) определяются инфильтрацией прилежащих органов и нервных стволов. Нередко первым симптомом при этом является боль в верхней части плеча или плечевом поясе, которая затем распространяется по локтевой стороне (при прорастании шейно-плечевого сплетения). Боли в межлопаточном пространстве и на передней поверхности грудной полости появляются позднее, при прорастании межреберных нервов и задних отрезков II-IV ребер, что нередко выявляется при рентгенологическом исследовании. При прорастании спинномозговых нервов $C_{VII}-Th_{III}$ появляются слабость мышц кисти, парестезии или расстройства чувствительности участков кисти и предплечья, иннервируемых срединным нервом. В связи с поражением нижних шейных симпатических ганглиев часто наблюдается полный или неполный синдром Горнера. Вовлечение в опухолевый процесс возвратного нерва (справа) может сопровождаться охриплостью голоса.

Пневмониеподобная форма периферического рака легкого встречается значительно реже и характеризуется своеобразным клиническим течением. Отмечается инфильтрирующий рост опухоли, которая развивается, как правило, на уровне альвеол и терминальных бронхиол и в процессе увеличения объема заполняет рядом расположенные альвеолы. Междолевая, костальная, медиастинальная и диафрагмальная плевро длительное время ограничивает распространение опухоли на соседние доли. В процессе роста и распространения новообразования в нем могут развиваться некрозы с распадом ткани и формированием полостей. Клиническая и рентгенологическая картины при этом напоминают вялотекущую, не поддающуюся антибактериальной терапии пневмонию с субфебрильной температурой и периодическими подъемами до $39-40^{\circ}C$.

К *атипичным формам рака легкого* относятся редко встречающиеся случаи, когда заболевание проявляется метастатическим поражением отдаленных органов или массивным внутригрудным лимфогенным метастазированием с синдромом сдавления верхней полой вены, трахеи, пищевода. При этом отсутствуют признаки поражения легких и прижизненная диагностика рака легкого у этих больных невозможна. Даже на аутопсии не всегда удается найти очаг поражения в легком. *Наиболее часто встречаются такие формы, как медиастинальная, костная, мозговая, печеночная. Как видно, этот перечень отражает лимфо- и гематогенное метастазирование рака в соответствующий орган.*

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Рак легкого наряду с новообразованиями других локализаций (помимо опухолей эндокринных органов) способен синтезировать биологически активные вещества, которые проявляют себя своеобразными клиническими синдромами и симптомами. Некоторые из этих синдромов сопровождаются выраженными электролитными и другими метаболическими нарушениями, приводящими к гиперкальциемии, гипокалиемии, гипонатриемии, алкалозу, которые, несомненно, требуют медикаментозной коррекции.

Источником гормонально активных веществ или гормонов являются клетки опухоли, гистогенетически относящиеся к АПУД-системе. Опухоли из этих клеток или имеющие их в своем составе называются апудомами и могут локализоваться в любом органе. Апудомы и служат причиной эктопической секреции гормонально активных веществ при раке легкого.

Рак легкого обладает способностью продуцировать следующие гормоны: адренокортикотропный (АКТГ), антидиуретический (АДГ), тиреотропный (ТТГ), меланостимулирующий (МСГ), паратиреоидный (ПТГ), соматотропин, инсулин, глюкагон, пролактин, окситоцин.

Основные эктопические синдромы в зависимости от гистологической структуры опухоли легкого представлены в табл. 2. Надо отметить, что чем ниже степень гистологической дифференцировки опухоли, тем больше ее потенциальная возможность продуцировать гормоны.

Таблица 2

Эктопические эндокринные синдромы при раке легкого

Клинический синдром	Продуцируемый гормон	Гистологическое строение опухоли
Иценко-Кушинга	АКТГ	Овсяноклеточный рак
Шварца-Бертгера	АДГ	Овсяноклеточный рак
Гиперпаратиреозидизм	ПТГ	Плоскоклеточный рак
Гинекомастия	ФСГ	Крупноклеточный рак
Остеоартропатия	СТГ	Аденокарцинома

Для клинических проявлений эктопической секреции АКТГ характерны выраженная мышечная слабость, повышение артериального давления, отеки. Ожирение, лунообразное лицо, пигментированные полосы, гирсутизм, остеопороз, гипертония, диабет развиваются не у всех больных. Иногда синдром гиперкортицизма сопровождается гиперпигментацией за счет секреции опухолью наряду с АКТГ меланостимулирующего гормона (МСГ). Наиболее характерным признаком синдрома секреции АКТГ при раке легкого является тяжелый гипокалиемический алкалоз с развитием судорог и комы. Гормональная активность опухоли не зависит от ее размеров. Примерно у половины больных клинических признаков не отмечается. Наличие синдрома Иценко-Кушинга является неблагоприятным прогностическим признаком.

Причины развития нервно-мышечных и кожных паранеопластических синдромов при раке легкого, как и при других злокачественных новообразованиях, в настоящий момент неясны.

Инструментальная и уточняющая диагностика рака легкого строится на основе

применения всех современных методов.

1. Стандартная рентгенография
2. Рентгеновская компьютерная томография (*спиральная или многосрезовая*).

Это исследование можно считать «золотым стандартом» в оценке местной и регионарной распространенности рака легкого. Метод можно использовать для полноценного исследования грудной клетки, брюшной полости, головного мозга, таза и скелета, что позволяет исключить генерализацию опухолевого процесса. Информативность КТ грудной клетки может быть повышена за счет внутривенного контрастирования.

3. Магнитно-резонансная томография (МРТ).

К основным достоинствам МРТ следует отнести возможность получения масштабных изображений в любой произвольно определяемой плоскости, что обеспечивают исключительно высокую информативность МРТ при оценке местной распространенности рака легкого, значительно облегчает пространственное восприятие топографии опухоли и позволяет оценить вовлечение смежных органов и структур.

4. Фибробронхоскопия является важнейшим методом в диагностике рака легкого, поскольку позволяет выяснить морфологическую структуру опухоли, уточнить ее распространение по бронхиальному дереву и отчасти регионарным лимфатическим узлам, форму опухолевого роста.

Современные фибробронхоскопы имеют большие разрешающие возможности. Для осмотра доступны, помимо главных, долевые и сегментарных бронхи IV порядка, 86% бронхов V порядка, 56% бронхов VI порядка. Помимо описания визуальной картины обязательным условием этого исследования является взятие материала * для морфологической оценки изменений.

Перспективной методикой выявления очагов внутриэпителиального и инвазивного рака бронхов небольших размеров является определение флюоресценции гематоморфина, который накапливается в опухоли в концентрации, превышающей таковую в нормальных тканях в 10 раз.

5. *Задачи морфологической верификации диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса, как правило, решаются в условиях специализированных онкологических лечебных учреждений*

Материал для гистологического и цитологического исследования с целью морфологической верификации рака легкого можно получить при фибробронхоскопии, трансторакальной игловой биопсии, медиастиноскопии, диагностической торакоскопии, диагностической торакотомии.

СОВРЕМЕННАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Клиническое стадирование "сTNM" с использованием современных диагностических возможностей является основополагающим (с учетом функциональных возможностей пациента) в выборе тактики лечения больного.

Патологическое или послеоперационное стадирование "pTNM" является более точным, заключительным. Оно позволяет при необходимости дополнить хирургическое лечение лучевой или лекарственной противоопухолевой терапией, скорректировать сроки мониторинга и является основой последующего изучения результатов различных методов лечения и других исследуемых показателей.

Морфологически рак легкого неоднороден, но преобладающим гистологическим типом (до 80%) является *немелкоклеточный рак легкого* — НМРЛ (плоскоклеточный, железистый, крупноклеточный). *Мелкоклеточный рак* в силу биологических особенностей

течения и иных подходов к лечебной тактике выделяется в отдельную группу.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО (НМРЛ)

Клинико-биологические особенности немелкоклеточного рака легкого (разнообразие гистологических форм; отчетливо выраженная способность к распространению как лимфогенным, так и гематогенным путем) делают возможным достижение стойкого успеха при лечении этого заболевания только тогда, когда опухолевый процесс не вышел за пределы пораженного органа и ближайших зон регионарного метастазирования. Поэтому естественно ожидать благоприятных результатов лечения при выявлении опухоли на ранних стадиях. К сожалению, в основном (70-80%) НМРЛ выявляется при значительном местно-регионарном распространении и наличии отдалённых метастазов. В США 5-летняя выживаемость среди заболевших составляет 13%. Если в момент выявления опухоль носит локальный характер, этот показатель повышается до 47%, но такая распространенность заболевания определяется лишь у 15% заболевших.

Общепринятыми методами лечения больных НМРЛ сегодня являются: хирургический, лучевой, лекарственный и их комбинации

НМРЛ малочувствителен к существующим консервативным (лекарственному и лучевому) методам лечения; в то же время только 10-20% из вновь заболевших могут быть оперированы, из них радикальная операция возможна у 70-80% больных.

Хирургический метод лечения НМРЛ остаётся до сих пор единственно радикальным. Именно поэтому, прежде всего, рассматривается вопрос о его использовании, и при отсутствии общеизвестных противопоказаний к операции, связанных с распространенностью опухоли или сниженными функциональными резервами, предпочтение отдается хирургическому методу. Онкологически адекватными являются операции в объеме пневмонэктомии и лобэктомии *с систематической медиастинальной и ipsilaterальной лимфодиссекцией (полноценное, выполняемое всегда удаление клетчатки с лимфатическими узлами переднего, заднего, верхнего и нижнего средостения на стороне поражения, независимо от локализации опухоли в легком и размеров лимфоузлов)*, позволяющей повысить радикальность хирургического вмешательства, а также объективизирующей распространенность опухолевого процесса. В силу необходимости соблюдения радикализма эти операции могут дополняться резекцией соседних органов при их поражении (грудной стенки, диафрагмы, крупных сосудов-верхней полой вены, легочной артерии, аорты и ее ветвей, предсердия, перикарда, бифуркации трахеи, пищевода и т.д.).

Лучевая терапия НМРЛ проводится по радикальной (СОД не менее 60 Гр) или паллиативной программам. Радикальная лучевая терапия операбельных опухолей является альтернативой хирургическому лечению при отказе от операции из-за сниженных функциональных резервов или других причин. Роль паллиативной лучевой терапии сводится к облегчению клинических проявлений опухоли. Использование лучевой терапии как с неоадьювантной, так и с адьювантной целями является предметом клинических исследований.

Химиотерапия. Целесообразность ее использования в лечении НМРЛ сегодня уже не является предметом дискуссий. Внедрение в клиническую практику препаратов платины (цисплатин, карбоплатин), эпопозида, таксанов, винкаалкалоидов, гемцитабина, иринотекана изменили возможности лекарственного лечения как местнораспространённых, так и диссеминированных форм НМРЛ. Сегодня активно изучаются вопросы комбинированного лечения с использованием предоперационной и послеоперационной химиотерапии.

В настоящее время тактика лечения определяется в соответствии со стадией опухолевого процесса.

Стадия 0 ($T_0N_0M_0$)

Пациенты с неинвазивной карциномой лёгкого нуждаются в хирургическом лечении с максимальной экономией лёгочной ткани. Возможно применение лобэктомии или экономной резекции в объёме сегментэктомии с удалением обязательно бронхопульмональных регионарных лимфатических узлов.

Стадия IA, B ($T_1N_0M_0$; $T_2N_0M_0$)

Ведущим методом лечения этой группы пациентов является хирургический в объёме лобэктомии. При заинтересованности устья долевого или дистальной части главного или проксимальной части промежуточного бронха может быть выполнена бронхопластическая операция. Использование сегментэктомии и тем более клиновидных резекций легкого не оправдано с онкологических позиций. Как правило, больной, способный перенести торакотомию, может перенести и лобэктомию как полноценную онкологическую операцию. При невозможности выполнения оперативного вмешательства следует обсудить вопрос о лучевой терапии (как дистанционной, так и эндобронхиальной), стремясь использовать радикальные суммарные дозы (60-70 Гр). Целесообразность проведения химиотерапии при этой распространенности опухоли пока сомнительна.

5-летние результаты хирургического лечения больных *IA стадии 70-80%; IB стадии — 40-50%.*

Стадия II A ($T_1N_1M_0$) и II B ($T_2N_1M_0$ и $T_3N_0M_0$)

Основным методом лечения остается хирургический в объёме лоб-или пневмонэктомии при необходимости с клиновидной (окончатой) резекцией главного (промежуточного) бронха. Отказ от хирургического лечения может быть обусловлен только тяжестью сопутствующих заболеваний и сниженными функциональными резервами. Альтернативным лечением в этих случаях является химио- и/или лучевая терапия. 5-летние результаты хирургического лечения больных *II стадии 30-40%.*

Стадия III A ($T_3N_1M_0$; $T_1-3N_2M_0$)

Представлена очень разнородной группой больных, куда включены пациенты с различной характеристикой первичной опухоли и метастатическим поражением лимфатических узлов. Общим для всего многообразия опухолей, включенных в III A стадию, является быстрая реализация отдаленного субклинического метастазирования. Выбор лечебной тактики у больных упомянутой распространенности — наиболее сложная задача. Зачастую больных этой группы можно считать условно операбельными. Если в хирургическом пособии больному не отказано, лечение этих пациентов должно планироваться с обязательным дополнительным использованием лучевой или химиотерапии.

Последовательность применения этих методов в каждой субкатегории III A стадии во многом является предметом научных исследований.

Сегодня широко обсуждается вопрос о проведении предоперационной химиотерапии с использованием прежде всего производных платины, гемзара, этопозиды, таксанов, навельбина, виндезина, ифосфамида и других препаратов. В ряде исследований показаны объективные эффекты предоперационной химиотерапии. Объём хирургического вмешательства у пациентов с этой стадией заболевания расширяется, чаще выполняется пневмонэктомия. Это определяется локализацией, размером новообразования, возрастом, общим состоянием, сопутствующей патологией. В то же время увеличивается число паллиативных операций. Зачастую приходится выполнять комбинированные операции с резекцией соседних органов из-за их истинного прорастания или интимного прилегания к

опухоли или ангио- и/или бронхопластические вмешательства.

Пациентам, не подлежащим по тем или иным причинам хирургическому лечению, следует планировать лучевую терапию по радикальной программе и/или химиотерапию в самостоятельном варианте. Исследования по изучению послеоперационной химиотерапии после *радикальных операций* сегодня не позволяют высказаться о ее целесообразности. 5-летние результаты лечения больных *IIIА стадия 15-20%*.

Стадия IIIВ (T₄N_{любое}M₀)

Хирургическое лечение у больных НМРЛ IIIВ стадии, как правило, не проводится. Лечебная тактика предполагает проведение химиотерапии, лучевой терапии или комбинации этих 2 методов. Химиолучевая терапия позволяет достоверно увеличить показатели 2-летней выживаемости на 4%. При этом предпочтение отдается химиотерапии (препаратам платины в комбинации с винорельбином или паклитакселом, или этопозидом, или ифосфамидом, или доксорубицином). При наличии выпота в плевральной полости рекомендуется внутривидеальное введение цитостатиков или склерозирующих препаратов.

Больным IIIВ стадией в неудовлетворительном общем состоянии и невозможностью проведения химиотерапии лечение ограничивается симптоматической и/или паллиативной лучевой терапией с целью облегчения симптомов заболевания.

5-летние результаты лечения больных стадия IIIВ менее 10%

Стадия IV (T_{любая} N_{любая} M₁)

Лечение больных IV стадией немелкоклеточного рака легкого следует расценивать только как паллиативное или симптоматическое. Это может быть полихимиотерапия (которая эффективнее монохимиотерапии), химиолучевая или лучевая терапия. Выбор варианта лечения зависит от общего состояния больного, количества и локализации метастазов. Продолжительность лечебных эффектов и выживаемость больных практически одинакова и не зависит от схемы химиотерапии.

Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легкого

В последние десятилетия появились новые препараты: таксаны, гемцитабин, навельбин, иринотекан, топотекан, которые при использовании их в комбинированной химиотерапии с цисплатином (в виде дублетов) увеличили 1-летнюю выживаемость до 40-50% больных с распространенным НМРЛ.

Всесторонний анализ больших рандомизированных клинических испытаний за 10 лет, с 1991 по 2001 г. (8468 больных) с целью определения роли химиотерапии при распространенном НМРЛ, метаанализ опубликованной литературы (8 клинических испытаний, 3296 пациентов) о влиянии различных режимов химиотерапии в качестве 1 линии лечения на выживаемость больных III-IV ст. НМРЛ показал, что наибольшая медиана выживаемости получена в группе больных, получавших цисплатин с новыми цитостатиками — 9,2 мес. Выбор той или иной *равноэффективной* схемы зависит от предпочтения врач — больной, профиля токсичности, а также от стоимости лечения.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (МРЛ)

Мелкоклеточный рак — своеобразная форма рака легкого, существенно отличающаяся по своим биологическим характеристикам от прочих форм, объединяемых термином немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

Биологические особенности МРЛ определяют быстрый рост и раннюю

генерализацию опухоли, обладающей в то же время высокой по сравнению с НМРЛ чувствительностью к цитостатикам и лучевой терапии.

При МРЛ, как и при других формах рака легкого, используется стадирование по международной системе TNM. Однако большинство больных в момент установления диагноза уже имеет III-IV стадию заболевания. Поэтому до настоящего времени не потеряла своего значения классификация Veterans Administration Lung Cancer Study Group, согласно которой различают больных с локализованным и распространенным МРЛ.

При локализованном МРЛ опухолевое поражение ограничено одним гемитораксом с вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов корня, средостения и ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов, когда технически возможно облучение с использованием одного поля.

Распространенным МРЛ считается процесс, выходящий за пределы локализованного. Ипсилатеральные легочные метастазы и наличие легочного плеврита указывает на распространенный МРЛ.

Даже при ранних стадиях МРЛ химиотерапия является обязательным компонентом комплексного лечения.

Хирургическое лечение возможно только в ранних стадиях МРЛ — при первичной опухоли T_{1,2} без регионарных метастазов, либо с поражением бронхопульмональных лимфоузлов (N₁). Однако одно хирургическое лечение или сочетание операции с облучением не обеспечивает удовлетворительных отдаленных результатов. Статистически достоверное увеличение продолжительности жизни достигается при использовании послеоперационной комбинированной химиотерапии (не менее 4 курсов).

Целесообразность использования предоперационной ХТ при локализованном МРЛ, когда после достижения эффекта от индукционной терапии больные направлялись на оперативное лечение, продолжает изучаться.

В поздних стадиях заболевания основой терапевтической тактики является комбинированная ХТ, причем для локализованного МРЛ доказана целесообразность сочетания ХТ с ЛТ, а при распространенном МРЛ применение ЛТ возможно по показаниям (метастазы в головной мозг, позвоночник и др.).