

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему: «Рак легкого»

Выполнила:ординатор Гусейнова Замина Эйнулла кызы

Руководитель: д.м.н.,доцент заведующий
кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО Зуков Р.А.

Красноярск 2018

Содержание:

1. Введение
2. Этиология и патогенез
3. Классификация
4. Патологическая анатомия
5. Диагностика
6. Лечение
7. Профилактика
8. Список литературы

Рак легкого в подавляющем большинстве случаев развивается из эпителия бронхов и очень редко - из альвеолярного эпителия. Поэтому когда говорят о раке легкого, то имеют в виду прежде всего бронхогенный рак легкого; пневмониогенный рак легкого находят не более чем в 1 % случаев. Рак легкого с 1981 г. занимает первое место в мире среди злокачественных опухолей как по темпам роста заболеваемости, так и смертности. Заболеваемость и смертность наиболее высоки в экономически развитых странах. Так, в Великобритании, Шотландии и Венгрии в 1985-1986 гг. заболеваемость раком легкого на 1 млн населения составила соответственно 1068, 1158 и 990 человек. В СССР с 1978 г. рак легкого занимает первое место среди злокачественных новообразований у мужчин и второе - у женщин. Заболеваемость находится на среднем уровне, но темпы роста выше средних показателей в мире и составляют 3,1 %.

Среди больных раком легкого преобладают мужчины, у них он встречается в 4 раза чаще, чем у женщин,

Этиология и патогенез

Ни одно из онкологических заболеваний не имеет столь очевидной связи с факторами окружающей среды, условиями производства, бытовыми привычками и индивидуальным стилем жизни, как рак легкого.

Курение можно считать самым главным этиологическим фактором. Помимо никотина, канцерогенность которого доказана, в табаке содержатся пиридиновые основания, феноловые тела. При горении табака образуются частички дегтя, они оседают на стенках альвеол, обволакиваются слизью и аккумулируются фагоцитирующими пневмоцитами. Эти "пыльные клетки" выделяются с мокротой, при движении они разрушаются, их содержимое выделяется. Чем ближе к крупным бронхам, тем больше концентрация частичек дегтя в слизи. Таким образом, слизистая крупных и средних бронхов подвергается воздействию табачным дегтем в большей степени. Этим можно объяснить более частое возникновение первичного рака в крупных и средних бронхах.

Установлена четкая зависимость между продолжительностью, характером, способом курения, числом выкуриваемых сигарет или папирос и заболеваемостью раком легкого. В связи с распространением курения среди женщин рак легкого у них стал выявляться чаще; особенно рискуют женщины, начавшие курить с ранних лет, глубоко затягивающиеся, выкуривающие более 20 сигарет в день.

Среди различных этиологических факторов особого внимания заслуживает загрязнение воздушной среды, особенно в крупных промышленных городах (выбросы промышленных предприятий, асфальт, жидкое топливо, каменный уголь). Риск заболевания раком легкого увеличивается при воздействии пыли и газов на рабочем месте: канцерогенным действием обладают цементная пыль, асбест, некоторые искусственные материалы, ароматические углеводы, адсорбированные на коксовой и графитовой пыли. К профессиональным злокачественным

опухолям органов дыхания относят новообразования от воздействий соединения хрома, никеля, мышьяка, каменноугольных смол, асбеста, пыли радиоактивных руд (список профессиональных заболеваний, утвержденный МЗ СССР и ВЦСПС от 1970 г.).

В происхождении рака легкого большое значение имеют хронические воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов при различных заболеваниях (хронический бронхит, пневмония, туберкулез, локализованный пневмофиброз), которые предшествуют развитию рака легкого у значительного числа больных.

При этих заболеваниях нарушается функция мерцательного эпителия, угнетаются процессы самоочищения и накапливаются канцерогенные вещества, что способствует возникновению очагов плоско-клеточной метаплазии. Рак легкого может возникать в рубцах легочной ткани различной этиологии.

Имеются данные о бластомогенном влиянии физических факторов: облучение солнечными лучами, чрезмерное воздействие радиои рентгеновских лучей, механические травмы и ожоги.

А.Х. Трахтенберг предложил критерии риска возникновения рака легкого:

1. Генетические факторы :

а) первичная множественность опухолей (лечение ранее по поводу злокачественных опухолей);

б) три случая и более заболевания раком легкого у ближайших родственников.

2. Модифицирующие факторы риска:

а) экзогенные: курение, загрязнение окружающей среды, профессиональные вредности;

б) эндогенные: возраст старше 45 лет, хронические заболевания легких (пневмония, туберкулез, бронхит, локализованный пневмофиброз и др.).

Таким образом, решающая роль в этиологии рака легкого отводится действию канцерогенов, а в патогенезе - нарушению и извращению регенерации бронхиального эпителия.

Классификация

В большинстве случаев рак легкого исходит из бронхов, при этом опухоль может располагаться в центральной или периферической зоне легкого. На этом положении основана клинико-анатомическая классификация рака легкого, предложенная А. И. Савицким.

1. Центральный рак:

а) эндобронхиальный,

б) перибронхиальный узловой рак,

в) разветвленный.

2. Периферический рак:

а) круглая опухоль,

б) пневмониеподобный рак,

в) рак верхушки легкого (Пенкоста).

3. Атипичные формы, связанные с особенностями метастазирования:

- а) медиастинальная,
- б) милиарный карциноматоз,
- в) костная,
- г) мозговая и др.

В зависимости от того, из каких элементов бронхиального эпителия сформирована опухоль, выделяют гистоморфологические формы:

плоскоклеточный рак (эпидермальный), мелкоклеточный (недифференцированный), аденокарцинома (железистый), крупноклеточный, смешанный и др.

Патологическая анатомия

Морфология прикорневого (центрального), периферического и смешанного (массивного) рака легкого различна.

Прикорневой (центральный) рак наблюдается в 45-50% всех случаев рака легкого. Развивается в слизистой оболочке стилового, долевого и начальной части сегментарного бронхов, первоначально в виде небольшого узелка (бляшки или полипа), а в дальнейшем в зависимости от характера роста (экзофитный, эндофитный), приобретает форму эндобронхиального диффузного, узловатого, разветвленного или узловато-разветвленного рака. Часто и рано, не достигая больших размеров, осложняется сегментарным или долевым ателектазом, являющимся почти постоянным спутником при корневом раке. Ателектаз ведет к нарушению дренажной функции бронха, развитию пневмонии, абсцесса, бронхоэктазов и тем самым маскирует маленький рак бронха. Из крупного бронха опухоль при эндофитном росте распространяется на ткань средостения, сердечную сорочку и плевру. Развивающийся при этом плеврит носит серозно-геморрагический или геморрагический характер. Прикорневой рак чаще имеет строение плоскоклеточного, реже - железистого или недифференцированного.

Периферический рак обнаруживают в 50-55% случаев рака легкого. Возникает в слизистой оболочке периферического отдела сегментарного бронха, его более мелких ветвей и бронхиол, редко - из альвеолярного эпителия. Периферический рак долгое время растет экспансивно в виде узла, достигая иногда больших размеров (диаметр до 5-7 см). Он не проявляется клинически до тех пор, пока не обнаруживается при случайном обследовании, не достигает плевры (плеврит) или стилового и сегментарного бронхов, сдавление и прорастание которых вызывают нарушение дренажной функции бронхов и компрессионный или обтурационный ателектаз. Часто рак развивается в области рубца (капсула заживших туберкулезных очагов, зарубцевавшийся инфаркт легкого и др.) вблизи плевры в любом участке легкого, может перейти на плевру, вследствие чего она утолщается и в плевральной полости скапливается серозно-геморрагический или геморрагический экссудат, сдавливающий легкое. Иногда самым ранним проявлением небольшого периферического рака являются многочисленные гематогенные метастазы. Периферический рак

имеет строение железистого, реже - плоскоклеточного или недифференцированного.

Смешанный (массивный) рак легкого встречается редко (в 2-5% случаев). Он представляет собой мягкую белесоватую, нередко распадающуюся ткань, которая занимает всю долю или даже все легкое. Решить вопрос об источнике роста не представляется возможным. Массивный рак чаще имеет строение недифференцированного или аденокарциномы.

Микроскопический вид рака легкого разнообразен, что определяется как различными источниками его происхождения (покровный и железистый эпителий бронхов, пневмоциты второго типа, эндокринные клетки), так и степенью дифференцировки опухоли (дифференцированный и недифференцированный рак). В дифференцированном раке легкого, как правило, сохраняются признаки ткани, из которой он исходит: слизееобразование - в аденокарциноме, кератинообразование - в плоскоклеточном раке.

Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак может быть высоко-, умеренно- и низкодифференцированным. Для высокодифференцированного рака характерно образование кератина многими клетками и формирование раковых жемчужин (плоскоклеточный рак с ороговением), для умереннодифференцированного - митозы и полиморфизм клеток, некоторые из которых содержат кератин, для низкодифференцированного плоскоклеточного рака - еще больший полиморфизм клеток и ядер (наличие полигональных и веретенообразных клеток), большое число митозов; кератин определяется лишь в отдельных клетках.

Аденокарцинома легкого также может иметь различную степень дифференцировки. Высоккодифференцированная аденокарцинома состоит из ацинарных, тубулярных или сосочковых структур, клетки которых продуцируют слизь; умереннодифференцированная аденокарцинома имеет железисто-солидное строение, в ней встречается большое число митозов, слизееобразование отмечается лишь у части клеток; низкодифференцированная аденокарцинома состоит из солидных структур, полигональные клетки ее способны продуцировать слизь. Разновидность аденокарциномы - бронхиоларно-альвеолярный рак.

Недифференцированный анапластический рак легкого бывает мелкоклеточным и крупноклеточным. Мелкоклеточный рак состоит из мелких лимфоцитоподобных или овсяновидных клеток с гиперхромными ядрами, клетки растут в виде пластов или тяжей. В ряде случаев они обладают эндокринной активностью - способны к продукции АКТГ, серотонина, кальцитонина и других гормонов; электронно-микроскопически в цитоплазме таких клеток выявляются нейросекреторные гранулы. Мелкоклеточный рак может сопровождаться артериальной гипертензией. В таких случаях мелкоклеточный рак можно рассматривать как злокачественную апудому. Крупноклеточный рак представлен крупными полиморфными, нередко гигантскими многоядерными клетками, которые неспособны продуцировать слизь.

Железисто-плоскоклеточный рак легкого называют также смешанным, так как он представляет собой сочетание двух форм - аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Карцинома бронхиальных желез, имеющая аденоидно-кистозное или мукоэпидермоидное строение, встречается довольно редко.

Клиника. Клинические проявления рака легкого многообразны, при этом признаки, характерные для бластоматозного процесса, выявляются нередко только в поздних стадиях болезни. Симптоматика определяется локализацией опухоли, размерами, темпом роста, характером метастазирования. Чем меньше степень дифференцировки клеток опухоли, тем больше склонность к ее метастазированию. Наиболее злокачественное течение отмечается при наличии недифференцированного рака легкого. Раннее поражение плевры и гематогенная диссеминация отмечаются при аденокарциноме. Медленнее развивается плоскоклеточный рак, который в настоящее время является единственным типом опухоли (рака легкого), где наблюдается стадия дис-плазии - атипичной метаплазии бронхиального эпителия. Дисплазия эпителия чаще возникает в области разветвления бронхов, на так называемых шпорах. Отдельные участки дисплазии могут переходить в прединвазивный рак (*carcinoma in situ*), что морфологически выражается в нарастании клеточной атипичности, появлении большого числа митозов. По данным А. Х. Трахтенберга, даже инвазивный рак способен давать регионарные метастазы. Дисплазия эпителия бронхов встречается в 30 - 50% наблюдений: из них 60 - 80% составляют курящие, 40 - 60% - больные бронхитом (в 25% случаев - при отсутствии воспалительных изменений эпителия бронхов) и лишь 12% - некурящие.

Плоскоклеточный рак - наиболее частая форма рака легкого (у 50 - 60% больных); соотношение заболевших мужчин и женщин - 30:1. Более половины опухолей располагаются центрально, в основном - у длительно курящих. В силу этого выявляемость этой формы ниже, чем аденокарциномы. Больные обращаются к врачу уже при наличии выраженных симптомов, часто - с осложнениями.

Аденокарцинома составляет 20 - 26% в структуре рака легкого и значительно чаще, чем плоскоклеточный рак, встречается у женщин (соотношение мужчин и женщин 2:1), располагается в 80 - 90% случаев в периферических отделах легкого. Опухоль растет медленно, размеры ее могут не меняться месяцами.

Бронхиолоальвеолярный рак - разновидность аденокарциномы; одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Ему свойственно бессимптомное длительное течение, медленное прогрессирование процесса.

Мелкоклеточный рак встречается чаще у мужчин, локализуется в основном центрально и является наиболее агрессивной формой рака легкого. Поскольку мелкоклеточный рак развивается из нейроэкто-дермальных клеток, то нередко отмечается секреция эктопических гормонов: АКТГ, пролактина, вазопрессина, паратгормона, кальцитонина. Выработка АКТГ - активной субстанции сопровождается кушин-гоидным синдромом, пролактина - гинекомастией, вазопрессина - отеками, паратгормона - гиперпаратиреозом, кальцитонина - диареей.

Центральный рак легкого (исходит из главного, долевого или сегментарного бронха) встречается чаще, чем периферический (исходит из мельчайших бронхов).

Правое легкое поражается чаще, чем левое, опухоли локализуются преимущественно в верхних долях.

По патогенезу выделяют первичные (местные) клинические симптомы, которые обусловлены наличием опухоли в просвете бронха. При центральном раке они появляются относительно рано, это - кашель, часто сухой, по ночам, плохо поддающийся лечению, кровохарканье в виде прожилок крови, реже - легочное кровотечение, одышка, боли в груди.

Периферический рак достаточно длительно может развиваться бессимптомно и часто является находкой при флюорографии (60 - 80% случаев). Кашель, одышка и кровохарканье не являются ранними симптомами этой формы рака, они свидетельствуют о прорастании опухоли в крупный бронх. Боли на стороне поражения отмечаются не у всех больных и, как правило, непостоянны.

Общие симптомы, такие, как слабость, утомляемость, недомогание, снижение аппетита и трудоспособности, малохарактерны для начальных стадий рака легкого.

Вторичные симптомы рака легкого - следствие осложнений, связанных с нарушением бронхиальной проходимости, вплоть до полной обтурации бронха, с развитием воспаления легкого, абсцедированием или распадом легочной ткани. В этих случаях усиливается одышка, выделяется значительное количество мокроты различного характера, повышается температура тела, могут появляться ознобы, реактивный плеврит, признаки интоксикации. Эти симптомы более характерны для центрального рака, но при распространении периферической опухоли на крупный бронх клинические проявления могут быть сходными при этих двух формах. Периферический рак может протекать с распадом и поэтому напоминать картину легочного абсцесса. При росте опухоли и развитии внутригрудных метастазов присоединяются боли в груди нарастающего характера, связанные с прорастанием грудной стенки, развитием синдрома сдавления верхней полой вены, пищевода. Возможно проявление рака легкого без симптомов со стороны первичного очага поражения, а в виде метастатического поражения тех или иных органов (боли в костях, патологические переломы, неврологические нарушения и другие).

При прогрессировании опухолевого процесса возможно развитие различных синдромов и осложнений:

- *синдром верхней полой вены* - нарушение оттока крови от головы, шеи, верхней части грудной клетки, проявляется развитием коллатеральных вен и отечностью плечевого пояса и шеи;
- *синдром сдавления средостения* (при прорастании опухоли в трахею, пищевод, сердце, перикард), проявляется сиплотью голоса, нарушением акта глотания, болями в области грудины;
- *синдром Пенкоста* (поражение верхушки с прорастанием 1 ребра, сосудов и нервов плечевого пояса), характеризуется выраженной болью в области плечевого пояса, атрофией мышц верхней конечности, развитием синдрома Горнера;
- *перифокальное воспаление* - фокус пневмонии вокруг опухоли, проявляется повышением температуры, кашлем с выделением мокроты, катаральными явлениями;
- *плевральный выпот* - экссудат имеет, как правило, геморрагический характер, не поддается пункционным методам лечения, быстро накапливаясь после удаления;
- *ателектаз*, развивается при прорастании или сдавлении опухолью бронха, в результате

чего нарушается пневматизация легочной ткани;

- *синдром неврологических нарушений*, проявляется симптомами паралича диафрагмального и возвратного нервов, нервных узлов, при метастазах в мозг - различными неврологическими нарушениями;

- *карциноидный синдром*, связан с избыточным выделением серотонина, брадикинина, простагландинов, проявляется приступами бронхиальной астмы, гипотонией, тахикардией, гиперемией кожи лица и шеи, тошнотой, рвотой, поносами.

Диагностика. Многообразие и неспецифичность клинических проявлений рака затрудняют диагностику, особенно при осложнениях или при оценке симптомов у лиц, страдающих хроническим бронхитом, туберкулезом, у курильщиков, которые в течение длительного времени могут предъявлять жалобы на кашель с мокротой и одышку.

Диагностика рака легкого

В настоящее время у онкопульмонологов благодаря использованию полного арсенала комплексной диагностики выработан определенный алгоритм диагностической тактики у больных с опухолью легкого:

* Первичная диагностика рака легких с установлением локализации и клинко-анатомической формы опухоли

* Уточняющая диагностика, направленная на определение степени распространения опухоли, установление ее операбельности.

* Морфологическая верификация опухоли с уточнением гистологической структуры и степени дифференцировки опухоли.

* Определение исходного статуса больного, функциональных возможностей жизненно важных органов и систем с целью планирования тактики лечения.

Объективное обследование (наружный осмотр, аускультация) имеет при раке легкого второстепенное значение, особенно при его распознавании на ранних этапах заболевания. В поздней стадии рака легкого клиническая картина осложняется симптомами его распространения за пределы пораженного легкого с вовлечением в процесс лимфатических узлов средостения и(или) шеи, плевры, грудной стенки, возвратного и диафрагмального нервов, а также метастазами в других органах. Диагностика рака легких при этом несложна, но лечение уже малоэффективно.

Рентгенологический метод является ведущим в диагностике рака легкого. Он включает в себя: 1) стандартную рентгенографию в прямой и боковой проекциях, 2) томографию в прямой, косой и боковой проекциях, 3) компьютерную томографию грудной клетки (с контрастным усилением).

Не останавливаясь подробно на описании рентгенологической картины опухоли легкого, отметим только, что основные проявления центрального рака легких обусловлены нарушением вентиляции участка легкого вследствие сужения пораженного бронха. Это проявляется

уменьшением прозрачности сегмента или доли, расширением сосудистого рисунка. Нарастающее нарушение бронхиальной проходимости при раке легких приводит к развитию обтурационной пневмонии, что проявляется уменьшением объема и неоднородным уплотнением сегмента.

Полная закупорка бронха при раке легких приводит к ателектазу – спадению легочной ткани, что на снимках проявляется в виде характерного затенения, размер которого зависит от калибра пораженного бронха. На томограммах определяется сужение или «ампутация» бронха, в ее стенке зачастую контурируется опухолевый узел (чаще при перибронхиальном росте). Центральный рак легких необходимо дифференцировать от неспецифической пневмонии, хронического деформирующего бронхита, туберкулеза, пневмосклероза, инородных тел и доброкачественных образований бронха и др.

Периферический рак легких выявляется в виде узла в паренхиме легкого овоидной, полигональной или шаровидной формы, или инфильтрата с размытыми, нечеткими контурами. Вокруг узла обычно имеется неравномерная лучистость, что более характерно для быстрорастущих низкодифференцированных опухолей. Встречаются полостные формы периферического рака легких с неоднородными участками распада.

При расположении периферического рака легких в плащевидном слое также можно видеть «дорожку» к плевре или «пупкообразное» втяжение плевры. Она обусловлена явлениями лимфостаза в заблокированных опухолью лимфатических сосудах с воспалением и фиброзом в окружности. Такая «дорожка» выявляется у большинства больных, у которых опухоль располагается на расстоянии 1—2,5 см от плевры. По мере роста периферическая опухоль, достигая больших размеров, прорастает более крупные стволы бронхов, и тогда в рентгенологической картине можно обнаружить все те признаки, которые были описаны при центральном раке легких.

Они отражают уровень вовлечения в опухолевый процесс бронхиального дерева («централизация» опухоли), а не указывают место его возникновения. Периферический рак легких необходимо дифференцировать от доброкачественных опухолей и пороков развития, ограниченного пневмофиброза, шаровидной пневмонии, туберкуломы, солитарных метастазов опухоли другой локализации, абсцесса, паразитарных кист, грибковых поражений легкого и др.

Рентгенологическое исследование больного раком легких должно быть направлено также на выявление увеличенных лимфатических узлов корней легких и средостения. При раке легких поражение бронхопульмональных лимфатических узлов характеризуется расширением тени корня легкого, наружный контур корня полициклический или выпуклый. Очень часто, особенно на томограммах, в корне видны округлые тени. Лимфатические узлы этой регионарной группы нередко сливаются с тенью первичной опухоли. При поражении лимфатических узлов верхней трахеобронхиальной группы тень средостения в верхних отделах расширена, контур ее выпуклый или полициклический.

Важнейший симптом рака легких — увеличение трахеобронхиальных лимфатических узлов справа — выявляется на прямых томограммах потерей дифференцировки тени непарной

вены. Поражение лимфатических узлов паратрахеальной группы характеризуется расширением верхних отделов средостения. Тень увеличенных лимфатических узлов может сливаться с тенью ателектаза верхней доли. Поражение бифуркационных лимфатических узлов при раке легких распознается по увеличению угла бифуркации трахеи и дугообразному оттеснению средней трети контрастированного пищевода влево и кпереди.

Следует отметить, что увеличение размеров лимфатических узлов еще не свидетельствует об их опухолевой природе — это наблюдается у 40 % больных раком легкого. В связи с этим рентгенологические данные о наличии увеличенных лимфатических узлов, несомненно, имеющие самостоятельное диагностическое значение, используются также для отбора больных раком легких с целью морфологической верификации при помощи бронхологического (трансбронхиальная пункция) или хирургических (медиастиноскопия, видеоторакоскопия) методов.

Рентгеновская компьютерная томография - более информативный метод диагностики рака легких по сравнению с традиционным рентгенологическим исследованием, несмотря на дороговизну, в последние годы в специализированных клиниках является обязательным методом исследования. Он наиболее эффективен при диагностике метастазов в отдаленных органах. Наиболее ценным методом при выявлении метастазов в головном мозге при раке легких является магнитно-резонансная томография (МРТ).

Иногда для определения отношения первичного рака легких и лимфогенных метастазов к магистральным сосудам корня и средостения, рентгенологическое исследование дополняется рентгеноконтрастными методами исследования рака легких — бронхографией, ангиопневмографией, бронхиальной артериографией, контрастным исследованием пищевода и др.

Бронхологическое исследование - одно из основных в диагностике рака легкого. Современные фибробронхоскопы позволяют под местной анестезией рассмотреть бронхиальное дерево, включая самые мельчайшие разветвления бронхов. Различают прямые и косвенные анатомические признаки бронхогенного рака легких. К прямым относят опухолевые разрастания различной формы, окраски и плотности; инфильтраты слизистой оболочки с измененной поверхностью; сужение или ампутация бронха с ригидностью стенок.

Косвенные признаки рака легких: уплощенные шпоры между бронхами, сдавление бронхов, уплотнение их стенок, нарушение подвижности и дислокация устьев, стертость хрящевого рисунка, рыхлая, отечная, кровоточащая слизистая оболочка и др. Бронхологическое исследование позволяет не только визуально исследовать все бронхи, увидеть непосредственно опухоль, определить границы распространения рака легкого при расположении в бронхе, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и произвести биопсию для гистологического исследования, получить материал как для гистологического (кусковая биопсия), так и для цитологического (мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева, транстрахеобронхиальная пункция) исследования, то есть морфологического подтверждения диагноза и уточнения гистологической структуры опухоли.

Морфологическая верификация диагноза достигается в 95-100% случаев при центральном раке легкого и в 50-70% - при периферическом. Направленная катетеризация бронхов под рентгенологическим контролем повышает частоту морфологической верификации диагноза при периферическом раке легких до 95%.

В последние годы в эндоскопии больных раком легких внедряются высокотехнологичные бронхологические методики: хромобронхоскопия, флюоресцентная бронхоскопия на основе аутофлюоресценции или с использованием дериватов гематопорфирина и криптонового лазера, ультразвуковая бронхоскопия, бронхорадиометрия. Эти методики позволяют выявить рентгенонегативный и самые начальные, доклинические формы центрального рака легких, то есть повышают результативность истинно ранней диагностики заболевания.

УЗИ органов брюшной полости – рутинный метод, позволяющий выявить метастазы рака легких в паренхиматозных органах и лимфатических узлах брюшной полости и забрюшинного пространства или исключить их наличие. Для больных раком легких УЗИ грудной клетки применяется редко, чаще всего при выпотном плеврите, перикардите, врастании опухоли в грудную клетку, а также при рецидивах опухоли после удаления легкого. Радионуклидные методы исследования - сканирование легких, сканирование костей скелета, позитронно-эмиссионная томография также применяются для выявления отдаленных метастазов.

Серологические маркеры все чаще применяются преимущественно для лабораторного контроля возможного прогрессирования опухоли после радикального лечения. Онкомаркеры рака легких – это вещества, определяемые в крови в больших концентрациях при опухолевом процессе. Некоторые из них имеют специфичность при конкретных гистотипах опухоли, например, нейронспецифическая енолаза при мелкоклеточном раке легкого.

Хирургические (инвазивные) методы диагностики рака легких направлены на уточнение степени распространения опухоли, а также получения морфологической верификации диагноза. Прескаленная биопсия – удаление нижних шейных лимфатических узлов – применяется при их увеличении у больных раком легкого или при рентгенологическом проявлении обширного метастазирования в лимфатических узлах средостения. Сейчас чаще применяется пункционная аспирационная биопсия этих узлов, по показаниям – под контролем УЗИ.

Медиастиноскопия и парастеральная медиастинотомия – методы прямого визуального и пальпаторного исследования лимфатических узлов передневерхнего средостения, а также определения отношения рака легкого и регионарных метастазов к окружающим органам и структурам. Оба метода позволяют выполнить биопсию лимфоузлов средостения и уточнить характер их поражения. Из инвазивных методов исследования наиболее распространенным в последнее время является диагностическая видеоторакоскопия. Показаниями к ней являются: экссудативный плеврит неясного происхождения, необходимость уточнения степени распространения рака легкого, опухоли средостения, внутригрудная лимфаденопатия, метастатическое поражение легкого и плевры, первичные опухоли плевры и др.

Самым последним этапом объективной уточняющей диагностики рака легких у больных с

опухолью легкого является диагностическая торакотомия. Хирурги на нее решаются, когда исчерпаны диагностические возможности и совокупность комплексного обследования не позволяет исключить злокачественную опухоль. Во время диагностической операции необходимо стремиться обязательно получить морфологический материал, вплоть до выполнения «тотальной» биопсии опухоли. К счастью, в последние годы, в связи с совершенствованием инструментальных методов диагностики рака легких, к торакотомии как к чисто диагностической процедуре прибегают редко, и в подавляющем большинстве случаев она переходит в лечебную.

Для планирования лечения больного раком легкого важнейшее значение имеет морфологическое (гистологическое, цитологическое) подтверждение диагноза рака легких и уточнение его типа. Цитологическое исследование мокроты является одним из первых диагностических мероприятий у больных с легочной патологией и одновременно простым способом морфологической верификации диагноза. Это исследование позволяет выявить даже рентгенонегативный рак и применяется как скрининговый тест в группах риска. Целесообразно исследовать мокроту не менее 5-6 раз. Раковые клетки обнаруживают у 50-80% больных центральным раком легкого и у 30-60% - периферическим.

Методом морфологической верификации периферического рака легкого является трансторакальная (чрескожная) пункция опухоли легкого под ультразвуковым, рентгенологическим или компьютерно-томографическим контролем с цитологическим исследованием пунктата. Диагноз рака удается подтвердить у 80% больных. На результатах морфологического исследования базируется окончательный диагноз и определяется тактика лечения, поэтому чрезвычайно важна квалификация и опыт патоморфологов, участвующих в постановке диагноза рака легкого.

Ранняя диагностика рака легкого

Больные с опухолью легкого поступают в специализированные стационары в запущенных стадиях, когда возможность радикального лечения исключается. По разным данным, от 35 до 80% больных раком легкого выявляются с III-IV стадией. В связи с этим онкологи встали на путь активного выявления опухоли до ее клинических проявлений. Ранняя диагностика рака легкого – это организационная работа, направленная на выявление опухоли в доклиническом периоде развития. Она осуществляется, прежде всего, массовыми профилактическими рентгенологическими обследованиями населения.

Массовые флюорографические исследования с целью выявления рака легкого в нашей стране и за рубежом проводятся с 1950-х гг. Выявляемость опухоли среди практически здорового населения незначительная, поэтому многие авторы рекомендовали проведение профилактических осмотров только среди контингентов с повышенным риском заболевания рака легкого. Однако эпидемиологическая обстановка по отношению к туберкулезу легкого не позволила отказаться от полного обследования населения. Необходимым условием эффективной флюорографической

диагностики наряду с достаточным количеством современных флюорографов, является наличие квалифицированных специалистов.

В связи с этим в 1968 г. по инициативе НИИ Онкологии им. проф. Н.Н. Петрова в г. Ленинграде была осуществлена организация онкопульмонологических комиссий, в которых сотрудничали онколог, фтизиатр, рентгенолог и пульмонолог, что позволяло централизовать систему массового и контрольного обследования и эффективно проводить отбор больных раком легких с прямым «маршрутом» в специализированную онкоторакальную клинику. Эти комиссии успешно работали до конца 1980-х гг., что обеспечило относительно высокую долю резектабельности рака легкого в Ленинграде в этом промежутке времени.

Однако даже при активной работе этих комиссий наблюдалась достаточно большая доля запущенных случаев рака легкого. Причины позднего выявления больных скрыто протекающим раком легкого: а) небрежное отношение больных к своему здоровью; б) врачебная ошибка (пропуск патологии); в) особенности течения заболевания (быстрый рост опухоли при отсутствии симптомов). В странах Северной Америки и Западной Европы проводились и проводятся исследования по рентгенологическому и цитологическому скринингу рака легкого.

По результатам большинства из них массовое применение компьютерной томографии как высокочувствительного метода ранней диагностики рака легких, не оправдало себя ни в экономическом, ни в медицинском отношении. Смертность от рака легкого в обследованных контингентах достоверно не уменьшилась, тем временем финансовые затраты были огромными. Последние годы в рамках научных исследований, в том числе в нашей стране, проводится бронхологический скрининг с применением новейших бронхоскопов (ультразвуковых, ауто- и хромофлюоресцентных), которые позволяют выявлять участки предраковых изменений в слизистой оболочке бронха, недоступные обычным оптическим методам.

Диагностика предопухолевых поражений и минимальных участков рака легких позволяет радикально излечить больного на доклинической стадии и избежать травматичных оперативных вмешательств. Проводится также цитологическое исследование мокроты в контингентах группы риска (курильщики старше 40 лет, лица, страдающие хроническими бронхолегочными заболеваниями). Однако основным методом ранней диагностики рака легких по-прежнему остается флюорографическое исследование, рекомендуемое всему населению раз в год, а лицам из групп риска – два раза в год.

Дифференциальный диагноз рака легкого проводится с пневмонией туберкулезом легких, абсцессом, бронхоэктазами, пневмокониозами саркоидозом, плевритом другой этиологии, синдромом средней доли воспалительного или цирротического генеза

Осложнения рака легкого представлены метастазами, которые в равной мере можно считать и проявлением опухолевой прогрессии, и вторичными легочными изменениями. Метастазы рака, как лимфогенные, так и гематогенные, наблюдаются в 70% случаев. Первые лимфогенные метастазы возникают в перибронхиальных и бифуркационных лимфатических узлах, затем шейных и др. Среди гематогенных метастазов наиболее характерны метастазы в

печень, головной мозг, кости (особенно часто в позвонки) и надпочечники. Прикорневой рак чаще дает лимфогенные, периферический - гематогенные метастазы. Как уже говорилось, у больных периферическим раком легкого (небольшим по размеру и протекающим без симптомов) первые клинические признаки могут быть обусловлены гематогенным метастазированием. Вторичные легочные изменения связаны с развитием ателектаза в случаях прикорневого рака легкого. К ним следует отнести и те изменения, которые появляются в связи с некрозом опухоли: образование полостей, кровотечение, нагноение и др. **Смерть** больных раком легкого наступает от метастазов, вторичных легочных осложнений или от кахексии.

Хирургическое лечение

В специализированных онкопульмонологических клиниках России выполняются все возможные виды операций при раке легких. Достижения в области хирургических методик в сочетании с определенными успехами в раннем выявлении, совершенствованием уточняющей диагностики, пред- и послеоперационной терапии позволили улучшить резектабельность с 59 – 72% до 89 – 92% . По отношению к первично выявленным этот показатель увеличился в крупных городах до 12 – 23,5%. В то же время радикальные операции выполняются в среднем только у 4,2 – 16% впервые зарегистрированных больных. В последние 8 – 10 лет послеоперационная летальность составляет в среднем 4 – 3,2%, оставаясь максимальной при расширенных и комбинированных пневмонэктомиях (7 – 16,5%) и минимальной (2,6%) при резекциях легкого. Возраст больного, его функциональные возможности и объем оперативного вмешательства единодушно признаются главными факторами операционного риска.

В отечественной литературе в целом устоялось положение о том, что рациональный объем операции определяется сохранением непораженной легочной паренхимы при наличии для этого технических возможностей, в том числе путем резекции и пластики бронхов с обязательным удалением клетчатки и лимфатических узлов средостения, даже при отсутствии определяемых в них изменений.

Концепция "щадящего оперативного вмешательства", т. е. сохраняющего по возможности функции легкого без потери радикализма, и другие, сравнительно многочисленные, исследования в области органосохраняющих операций отражают определенные успехи ранней диагностики РЛ. При этом резекция сегмента расценивается как "максимально-минимальное" щадящее вмешательство, отвечающее принципам онкологического радикализма при периферическом РЛ в стадии T1N0M0.

Бронхопластические лобэктомии составляют в ведущих клиниках до 23% от числа лобэктомий и 11% радикальных операций (данные МНИОИ им. П.А. Герцена); убедительно показана возможность сохранения дыхательной паренхимы при таких операциях. Радикализм вмешательства обеспечивается адекватным отдалением линии резекции бронха от опухоли, выполнением клиновидной или окончатой резекции при эндобронхиальных новообразованиях в

устях сегментарных отделов или дистальном отделе долевого бронха и циркулярной резекции при инфильтрации устья долевого бронха.

Эффективность стандартных и бронхопластических лобэктомий при РЛ без метастазов (5-летняя выживаемость соответственно 58,9 и 53,3%) не вызывает сомнений. При метастазах в бронхопульмональных и корневых лимфатических узлах, несмотря на сравнительно удовлетворительные показатели 5-летней выживаемости (37,0 и 39,7%), отношение к органосохраняющим операциям становится все более сдержанным. Неслучайно их целесообразность либо оговаривается "компромиссным" характером операции из-за непереносимости пневмонэктомии, либо не оговаривается вообще. При метастазах в средостении, даже несмотря на отдельные удовлетворительные результаты (5-летняя выживаемость 34,5 и 35,7% после соответственно обычных лобэктомий и пневмонэктомий и $24,0 \pm 8,7$ и $33,3 \pm 8,6\%$ после бронхопластических лобэктомий и пневмонэктомий), оказывается невозможным "... дать окончательное суждение об адекватности лобэктомии у функционально операбельных больных".

Показанием к лобэктомии или (преимущественно) пневмонэктомии при нерезектабельном поражении считается осложненное течение заболевания или угроза кровотечения, абсцедирование в ателектазе. Сдержанное отношение к этим вмешательствам объясняется значительной частотой осложнений (25,3%) и летальностью на уровне 10,7 – 14,9%. Однако паллиативные операции позволяют устранить тягостные местные проявления РЛ, улучшить качество дальнейшей жизни. Кроме того, удаление основного массива опухоли повышает эффективность консервативных методов лечения, которые могут быть использованы в послеоперационном периоде.

Сегодня представляется правомочным следующее положение. При НРЛ I – II стадии показано хирургическое лечение с обязательным выполнением прикорневой и медиастинальной лимфодиссекции, обеспечивающей помимо элиминации субклинических лимфогенных метастазов корректное стадирование процесса. При определении метастазов в лимфатических узлах средостения показана профилактическая послеоперационная лучевая терапия средостения и воротниковой зоны с суммарной очаговой дозой не менее 40 Гр. Положение о необходимости послеоперационной многокурсовой полихимиотерапии при N2 сегодня не выдерживает критики. Вместе с тем появление новых групп химиопрепаратов, возможно, внесет свою поправку. При IIIA стадии целесообразна комбинированная тактика с предоперационной полихимиотерапией (не менее двух курсов), в задачу которой входит резорбция основного и локорегионарных очагов опухолевого поражения, а также девитализация отдаленных субклинических метастазов. При IIIB стадии, как правило, предпочтение отдается комбинированной химиолучевой терапии. Суммарная очаговая доза при этом составляет не менее 50 Гр. IV стадия в большинстве случаев является показанием к многокурсовой полихимиотерапии. Схема первой линии включает препараты платины, этопозид.

Комбинированное лечение НМРЛ Хирургическое и лучевое лечение НМРЛ

Отсутствие дальнейшего прогресса, а также неудовлетворительные результаты при использовании только хирургического лечения обусловлены прежде всего трудностями определения истинной распространенности опухоли до и во время операции. Кроме того, происходит рассеивание (диссеминация) опухолевых клеток по лимфатическим и кровеносным путям во время вмешательства, что также способствует формированию отдаленных метастазов. С целью решения указанных проблем был предложен и активно развивается комбинированный метод лечения.

Теоретические предпосылки сочетанного воздействия двух локальных методов – лучевого и хирургического – состоят в том, что почти у половины радикально оперированных больных прогрессирование болезни в первые 2 года определяется ее внутригрудным рецидивом (в основном метастазами в лимфатические узлы средостения), поэтому основная цель предоперационного лучевого воздействия – добиться летальных и сублетальных повреждений наиболее анаплазированных раковых клеток в первичной опухоли, кровеносных и лимфатических структурах средостения.

С радиобиологических позиций альтернативой классическому облучению является интенсивно-концентрированный режим, позволяющий за короткий срок (4 – 5 дней) подвести к опухоли и средостению канцерцидную дозу (РОД (разовая очаговая доза) – 4 – 5 Гр, СОД (суммарная очаговая доза) – 20 – 25 Гр). При этом не ухудшаются условия проведения операции, так как постлучевые изменения не успевают развиваться. Лучевая терапия в таком режиме проводится в двух противоположных полях, а объем радиационного воздействия формируется таким образом, чтобы в него вошли первичный очаг, корень пораженного легкого, трахеобронхиальные, бифуркационные и паратрахеальные лимфатические узлы на стороне поражения.

Кроме этого, используется предоперационная лучевая терапия средними фракциями (РОД 3 Гр, СОД 36 Гр) и крупнофракционное облучение однократной очаговой дозой 7,5 – 10 Гр накануне операции, облучение по интенсивно-концентрированному варианту (СОД 20 Гр) с дополнительным лучевым воздействием еще 10 Гр только на первичную опухоль.

Основная идея послеоперационной лучевой терапии состоит в подавлении жизнеспособности раковых клеток в лимфатических протоках и узлах, полное (радикальное) удаление которых невозможно проконтролировать. Оно проводится по методике мелкого и среднего фракционирования дозы (2 – 3 Гр ежедневно до СОД 40 – 45 Гр) на зоны регионарного метастазирования и начинается через 20 – 30 дней после хирургического этапа лечения.

Обобщенные сведения не дают детального представления о комбинированном лечении и не выявляют достоверного преимущества последнего перед хирургическим методом. Улучшения отдаленных результатов удалось добиться при III стадии и при поражении метастазами

внутригрудных лимфатических узлов (особенно при ПРЛ). При аденокарциноме лучевая интенсивно-концентрированная терапия не влияла на этот показатель. Именно поэтому большой интерес представляют исследования по радиосенсибилизации новообразований.

Известно, что преобладание в опухоли процессов анаэробного гликолиза и структурно-функциональная неполноценность кровотока приводят к формированию гипоксических, относительно резистентных зон, клетки которых отчасти ответственны за прогрессирование заболевания после лечения. Достижения радиобиологии позволили обосновать клиническое использование в качестве радиомодификаторов метронидазола и искусственной гипергликемии (ИГГ) в различных сочетаниях с лучевым компонентом и операцией.

Анализ отдаленных (5-летних) результатов выявил, что использование предлучевого варианта ИГГ достоверно увеличивает эффективность комбинированного лечения: при I стадии до $78,5 \pm 12\%$, при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы – до $87,2 \pm 6\%$. Пострадиационная гипергликемия более эффективна у больных с поражением регионарных лимфатических узлов (N1-2) и позволяет увеличивать выживаемость до $48,4 \pm 10,2\%$.

Хирургическое и лекарственное лечение НМРЛ

Целью и основной задачей сочетания хирургического метода и различных режимов химиотерапии является улучшение результатов лечения за счет системного воздействия препаратов на формирующиеся или уже сформировавшиеся, но не проявляющиеся клинически метастазы.

Особенно много разногласий по поводу выбора тактики при распространенных формах именно НМРЛ как наиболее химио- и радиорезистентной формы заболевания.

Отправными позициями в этой области представляются выводы, сделанные в 80-е годы The Lung Cancer Study Group в США и The Ludwig Lung Cancer Group в Европе, соответствующие в общем данным, полученным в ходе последних кооперированных исследований силами 53 центров [6]. Они таковы:

- адъювантное лечение не дает существенных преимуществ, хотя химиотерапия способна отсрочить рецидив заболевания, а лучевая терапия – уменьшить частоту местных рецидивов;
- предоперационная химиотерапия при НМРЛ целесообразна лишь на ранних его стадиях;
- предоперационная химиотерапия в наиболее продуктивных ее комбинациях (схемы на базе платины) при местно-распространенном НМРЛ (IIA стадия) имеет значительные преимущества перед чисто хирургическим или лучевым методом;
- химиолучевая терапия местно-распространенных форм НМРЛ – потенциальная альтернатива чисто хирургическому методу, исследования нуждаются в продолжении;
- ближайшее будущее в лечении местно-распространенных форм НМРЛ за совершенствованием предоперационного химиотерапевтического звена.

Учитывая, что эволюция современного онкохирургического метода лимитирована помимо

аспектов функциональной переносимости современным состоянием целого ряда фундаментальных и прикладных специальностей, последнее заключение, как нам кажется, адекватно отражает реальную перспективу развития онкопульмонологии, по крайней мере в ближайшие 10 лет.

Лучевая терапия

Перспективным в нетрадиционном лучевом лечении представляется разработка оптимальных вариантов ускоренного фракционирования при быстро растущих опухолях и новообразованиях большого размера, оптимальных вариантов ускоренного гиперфракционирования при медленно растущих опухолях на основании ультраструктурных изменений, выявляемых в новообразовании и окружающих здоровых тканях посредством электронной микроскопии. Перспективным представляется разработка оптимальной последовательности нетрадиционного лучевого и современного лекарственного лечения, интервалов между ними, определение оптимального количества курсов полихимиотерапии, разовой и суммарной доз ионизирующего излучения при опухолях различного гистологического строения, применение, наряду с комбинированным лечением, полихимиотерапии и моноклональных антител.

Химиотерапия

Проблема химиотерапии рака легкого - одна из первостепенных в онкологии. Рак легкого занимает первое место в заболеваемости среди всех злокачественных опухолей у мужчин во всех странах мира и имеет неуклонную тенденцию к росту заболеваемости у женщин, составляя 32% и 24% смертности от рака, соответственно. В США ежегодно регистрируется 170 000 вновь заболевших и 160 000 больных умирает от рака легкого.

Принципиально важным является деление рака легкого по морфологическому признаку на 2 категории: немелкоклеточный рак (НМРЛ) и мелкоклеточный рак (МРЛ). НМРЛ, объединяя плоскоклеточный, аденокарциному, крупноклеточный и некоторые редкие формы (бронхиолоальвеолярный и др.), составляет приблизительно 75-80%. На долю МРЛ относится 20-25%. К моменту диагноза большинство больных имеет местнораспространенный (44%) или метастатический (32%) процесс.

Если учесть, что большинство случаев диагностируют в неоперабельной или условно операбельной стадии опухолевого процесса, когда имеются метастазы в лимфоузлы средостения, то становится ясным, какое важное значение имеет химиотерапия (ХТ) в лечении этой категории больных. У больных с диссеминированным процессом успехи ХТ в течение 25 лет вплоть до 1990 года позволили продлить медиану выживаемости на 0,8-3 месяца при МРЛ и на 0,7-2,7 мес. - при НМРЛ. Анализируя многочисленные рандомизированные исследования по лечению 5746 больных

МРЛ в 1972-1990 гг. и 8436 больных НМРЛ в 1973-1994 гг., В.Е. Johnson (2000) [10] приходит в выводу о продлении медианы выживаемости на 2 мес лишь в отдельных исследованиях. Однако оно ассоциируется с 22% улучшением; для статистического подтверждения этого необходимы большие группы (около 840 больных), в связи с чем предлагаются новые методики оценки результатов I и II фазы клинических исследований.

Мелкоклеточный рак легкого

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) - опухоль, высокочувствительная к ХТ. Схемы лечения менялись, и на сегодня выделены в качестве основных несколько режимов и определены принципы комбинированного лечения. В то же время появляется большое количество новых лекарств, которые постепенно приобретают первостепенное значение при МРЛ. МРЛ имеет тенденцию к быстрому росту, прогрессированию и метастазированию. Как правило, так же быстро реализуется и эффективность лекарственного лечения. Достаточно 2-х курсов ХТ, чтобы определить чувствительность опухоли у конкретного больного. Максимальный эффект достигается обычно после 4 курсов. Всего при эффективном лечении проводят 6 курсов.

Многочисленные литературные данные о времени и месте лучевой терапии (ЛТ) противоречивы. Большинство авторов считает, что лучевая терапия должна быть максимально приближена к ХТ и может проводиться либо в сочетании одновременно, либо после 2-3 курсов ХТ.

По данным мета-анализа, выживаемость больных локализованным МРЛ (ЛМРЛ) увеличивается при добавлении лучевой терапии к ХТ. Но это улучшение достоверно, если лучевая терапия начинается одновременно с 1-м циклом ХТ. В этом случае 2-летняя выживаемость увеличивается на 20% (с 35% до 55%, $p=0,057$) в противоположность тому, когда ЛТ проводится последовательно после 4-го цикла ХТ. Большое внимание уделяется методике облучения: гиперфракционирование с использованием 1,5 Гр дважды в день 30 фракций (до 45 Гр за 3 нед) одновременно с 1-м циклом комбинации ЕР (этопозид, цисплатин) позволила достигнуть 47% 2-летней выживаемости и 26% 5-летней выживаемости.

Больные, имеющие перспективы на удлинение выживаемости, т.е. имеющие ПР, нуждаются в профилактическом облучении головного мозга с целью уменьшения вероятности метастазирования в головной мозг и улучшения выживаемости.

Вновь увеличилось участие хирургов в лечении МРЛ. Ранние стадии болезни подвергаются хирургическому лечению с последующей адъювантной химиотерапией. 5-летняя выживаемость при этом достигает 69% при I стадии, 38% при II стадии и 40% при IIIA стадии болезни (адъювантно использовали этопозид + цисплатин).

В качестве 1-й линии ХТ рекомендуют комбинации:

- 1) этопозид + цисплатин (или карбоплатин); или
- 2) этопозид + цисплатин + таксол,

а во 2-й линии лечения, т.е. после возникновения резистентности к препаратам 1-й линии,

могут быть использованы комбинации, включающие доксорубицин.

При лечении распространенного МРЛ в исследованиях, проведенных в России, было показано, что комбинация нового производного нитрозомочевины препарата нидран (ACNU) (3 мг/кг в 1-й день для 1-го курса лечения и 2 мг/кг - для последующих в случаях гематологической токсичности), этопозида (100 мг/м² в 4, 5, 6 дни) и цисплатина (40 мг/м² во 2 и 8 дни) с повторением курсов каждые 6 нед высоко эффективна в отношении метастатического процесса. Отмечена следующая чувствительность: метастазы в печени - 72% (у 8 из 11 больных, полный эффект (ПР) - у 3 из 11); в головном мозге - 73% (11/15 больных, ПР - 8/15); надпочечники - 50% (5/10 больных, ПР - 1/10); кости - 50% (4/8 больных, ПР - 1/8). Общий объективный эффект составил 60% (ПР - 5%). Эта комбинация превосходит по эффективности другие и по отдаленным результатам: медиана выживаемости (МВ) составила 12,7 мес по сравнению с 8,8 мес при использовании комбинаций с доксорубицином. В отделении химиотерапии РОНЦ эта комбинация используется в качестве 1-й линии ХТ при распространенном процессе как наиболее эффективная.

Murtagh N. (1997) предлагает при распространенном процессе комбинацию СОДЕ (цисплатин + винкристин + доксорубицин + этопозид) по схеме введения препаратов 1 раз в нед, которая вызвала длительные ремиссии с МВ 61 нед и 2-летней выживаемостью 30%.

У больных с ЛМРЛ в отделении химиотерапии РОНЦ в прошлом использовали комбинацию САМ: циклофосфан 1,5 г/м², доксорубицин 60 мг/м² и метотрексат 30 мг/м² внутривенно в 1-й день с интервалом 3 нед между курсами. Ее эффективность в сочетании с последующей лучевой терапией составила 84% с ПР у 44% больных; МВ 16,2 мес и 2,5-летней выживаемостью 12%.

В последние годы интенсивно изучаются новые препараты: таксол, таксотер, гемзар, кампто, топотекан, навельбин и другие. Таксол в дозах 175-250 мг/м² оказался эффективен у 53-58% больных, в качестве 2-й линии - у 35% больных. Особо впечатляющие результаты достигнуты при использовании комбинации таксола с карбоплатином - 67-82%, ПР - 10-18% и с этопозидом и цис- или карбоплатином: эффективность 68-100%, ПР до 56%.

При МРЛ в монотерапии эффективность таксотера составила 26%, в комбинации с цисплатином - 55%.

В отделении химиотерапии РОНЦ с 1999 г. изучается комбинированная химиотерапия таксотером 75 мг/м² и цисплатином 75 мг/м² у 16 больных МРЛ (распространенный процесс). Эффективность комбинации составила 50% с ПР у 2 больных; медиана продолжительности эффекта составила 14 недель; медиана длительности жизни - у больных с эффектом 10 месяцев, у больных без эффекта - 6 месяцев. Важно отметить, что достигнуты ПР метастазов в печени (33%), надпочечниках у 1 из 4 больных, забрюшинных лимфоузлах - у 2 из 5 больных, при поражении плевры - у 2 из 3 больных.

Эффективность навельбина достигает 27%. Препарат довольно перспективен для использования в различных лекарственных комбинациях. Ингибитор топоизомеразы I - кампто (иринотекан) был изучен в США по II фазе. Его эффективность составила 35,3% у больных с

чувствительными к ХТ опухолями и 3,7% - с рефрактерными. Комбинации с кампто эффективны у 49-77% больных. Эффективность топотекана при МРЛ составляет 38%.

В среднем эффективность новых препаратов в качестве 1-й линии лечения составляет 30-50% и они продолжают интенсивно изучаться в комбинированных режимах, поэтому не исключается возможность изменения подходов к выбору 1-й линии ХТ в ближайшее время.

Профилактика

Онкологическая патология занимает первые места и в причинах смерти во многих странах мира. Причина столь высокой смертности от злокачественных новообразований кроется прежде всего в особенностях этой патологии и в том, что лишь 25% из числа больных этого профиля, госпитализируемых для стационарного лечения находятся в сравнительно ранней стадии заболевания, когда еще доступно и вполне перспективно предпринимаемое лечение, а при таких наиболее часто локализациях рака, как рак желудка, рак легкого госпитализация в первой стадии заболевания не достигает и 10%. В то же время современный уровень знаний и медицинской техники позволяет диагностировать важнейшие формы злокачественных новообразований на ранних стадиях их развития, а также устранить предшествующие им предопухолевые состояния и предраковые изменения. Во всех развитых странах уделяется все возрастающее внимание как первичной, так и вторичной профилактике онкологических заболеваний.

Под **первичной профилактикой** злокачественных новообразований понимается предупреждение возникновения злокачественных опухолей и предшествующих им предопухолевых состояний путем устранения или нейтрализации воздействий неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни, а также путем повышения неспецифической резистентности организма. Эта система мероприятий должна охватывать всю жизнь человека.

В соответствии с современными данными о механизмах канцерогенеза у человека и роли воздействия канцерогенных факторов в возникновении онкологических заболеваний, первичная профилактика рака проводится по следующим направлениям.

Онкогигиеническая профилактика, т.е. выявление и устранение возможности действия на человека канцерогенных факторов окружающей среды, а также выявление и использование возможностей уменьшения опасностей такого воздействия. Спектр форм воздействия в этом направлении чрезвычайно обширен и можно конкретизировать лишь основные из них. Такими являются образ жизни и питание человека.

Ведущее значение в оздоровлении образа жизни придается контролю курения. В учебных заведениях некоторых стран введен специальный курс о последствиях курения и строгий контроль соответствующих органов за динамикой заболеваемости населения, связанной с курением. Такое внимание к контролю курения обусловлено тем, что табак и табачный дым содержат более 3800 химических веществ, из которых многие относятся к полициклическим ароматическим углеводородам (ПАУ), нитросоединениям и ароматическим аминам, являющимися сильнейшими

канцерогенами. По данным литературы атрибутивный риск рака легкого, т.е. доля случаев этого заболевания, вызванных курением, составляет 80-90% у мужчин и 70% у женщин. Велика роль курения в возникновении рака пищевода, поджелудочной железы, мочевого пузыря. Ежегодные прямые и непрямые расходы на лечение заболеваний, связанных с курением составляют в США более 50 миллиардов долларов.

Весьма значительно повышается онкологическая заболеваемость и при употреблении алкоголя, особенно крепких напитков. Так человек, систематически потребляющий 120 г и более чистого алкоголя в день, имеет риск заболеть раком пищевода в 101 раз выше, чем сопоставимый с ним, но не употребляющий алкоголя. Аtribuтивный риск этой вредной привычки существенно возрастает, если она сочетается с курением.

Большое значение в возникновении злокачественных опухолей придается действию ионизирующих излучений, ультрафиолетовому облучению, а также неионизирующим электромагнитным излучениям радио- и микроволнового диапазона.

Установлена отчетливая связь между катастрофическими событиями (стрессовыми ситуациями) в жизни человека и возникновением злокачественных новообразований. Риск возникновения этих заболеваний резко возрастает при эмоциональной подавленности невротического характера вследствие нервно-психической травмы, отмечается также высокая корреляция между депрессией (за исключением психических больных) и опухолевым процессом.

Весьма важное значение в возникновении опухолевых заболеваний имеет характер питания (диеты) человека. Рекомендуемая сбалансированная диета должна содержать жиров, особенно насыщенных, не более 75,0 в день для мужчин и 50,0 - для женщин. Она должна быть богата продуктами растительного происхождения и витаминами, особенно А, В, С, Е, которые оказывают на канцерогенез ингибирующее воздействие. Перечень факторов и воздействий на канцерогенез не ограничивается перечисленными выше и является достаточно обширным.

Биохимическая профилактика имеет целью предотвращение бластоматозного эффекта от действия канцерогенов путем применения определенных химических препаратов и соединений. Так, например, общеизвестна роль нитратно-нитритного загрязнения окружающей среды в развитии прежде всего злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, который является основным путем их проникновения в организм человека. При среднем потреблении с водой и пищевыми продуктами 1 миллимоля в сутки смертность от рака желудка составляет 6 на 100 000 населения в год (США), а при нагрузке 4,5 миллимоля в сутки этот показатель возрастает до 43 на 100 000 населения (Япония). Канцерогенное воздействие воды и пищи возрастает также в случае загрязнения водоисточников соединениями мышьяка, галогенов, а также загрязнения воздушной среды различными химическими веществами и особенно асбестовой пылью, бластомогенное действие которой при поступлении ее в организм ингаляционным путем в настоящее время является общепризнанным. Канцерогенны химического происхождения окружают человека и в бытовой обстановке: полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) и окислы азота при сжигании газа, формальдегид и смолы содержатся в пластиках,

нитросоединения появляются в дыму при жарении пищи и т.д. Поэтому биохимическому направлению в профилактике онкологических заболеваний придается большое значение, однако реализация возможностей этого направления представляется весьма сложной: многие специалисты считают, что для организации мероприятий по предотвращению бластоматозного действия химических канцерогенов и контроля эффективности мер защиты необходим биохимический мониторинг.

Теоретически эффективность мероприятий по онкогигиенической и биохимической профилактике оцениваются снижением онкологической заболеваемости на 70-80%, так как по данным Международного агентства изучения рака (Лион, Франция) 80-90% злокачественных новообразований детерминировано средовыми факторами.

К числу других направлений профилактики злокачественных новообразований относится медико-генетическая профилактика путем выделения семей с наследуемыми предрасположенностями к предопухолевым и опухолевым заболеваниям, лиц с хромосомной нестабильностью и организации мероприятий по снижению опасности возможного действия на них канцерогенных факторов. В механизмах наследственной предрасположенности часто решающее значение имеют эндокринные факторы. Так, дочери матери, больной раком молочной железы, имеют риск заболеть этим заболеванием в 4,5 раза выше, чем их сверстницы, не имеющие такого анамнеза. Сестры больной раком молочной железы, если их мать страдала этим же заболеванием, имеют вероятность возникновения такой опухоли в 47-51 раз выше, чем их сверстницы с неотягощенной наследственностью. Женщинам, имеющим отягощенный анамнез относительно рака молочной железы, не рекомендуется грудное вскармливание детей, употребление кофе, прием некоторых медикаментов, особенно резерпина и группы раувольфии. Доброкачественные опухоли молочной железы среди женщин, имеющих это заболевание в семейном анамнезе, встречаются в 4 раза чаще.

Иммунобиологическая профилактика проводится путем выделения людей или формирования групп с иммунологической недостаточностью и организации мероприятий по ее коррекции или устранению одновременно с защитой от возможных канцерогенных воздействий. Это направление приобретает особо важное значение при продолжительной иммунодепрессивной терапии после гомологичной пересадки органов и тканей, а также лечении аутоиммунных заболеваний.

Эндокринно-возрастная профилактика проводится путем выявления и коррекции дисгормональных состояний и возрастных нарушений гомеостаза, способствующих возникновению и развитию злокачественных новообразований.

Теоретическая эффективность каждого из этих направлений оценивается снижением онкологической заболеваемости на 10%.

Вторичная профилактика злокачественных новообразований представляет собой комплекс мероприятий, направленных на выявление предопухолевых заболеваний и состояний, а также раннюю диагностику онкологических заболеваний, что обеспечивает наиболее высокую

эффективность их хирургического (и других видов противоопухолевого) лечения. В осуществлении этого вида профилактики большое значение имеет применение цитологических, гистологических, эндоскопических, рентгенологических и других специальных методов обследования, так как простой визуальный осмотр и применение обычных методов врачебного обследования без применения перечисленных выше методик недостаточно эффективны для выявления ранних стадий онкологических заболеваний. В СССР визуальному обследованию и профилактическим осмотрам ежегодно подвергалось около 100 млн. человек, а выявленные при этих осмотрах (без применения специальных дополнительных методов обследования) больные злокачественными новообразованиями составляли всего лишь около 7% от общего числа первично диагностируемых заболеваний такого рода. Однако учитывая значимость и возрастающую тенденцию роста онкологической заболеваемости это направление вторичной профилактики не утратило своего положительного значения. Методы коллективной профилактики должны реализоваться прежде всего путем строгого соблюдения положений соответствующих нормативных и регламентирующих документов об охране здоровья населения, а методы индивидуальной профилактики также и путем систематической пропаганды необходимых медицинских знаний и создания условий для здорового образа жизни.

В индивидуальной профилактике сохраняет свое большое значение диспансеризация, при проведении которой всеми врачами-специалистами должна проявляться онкологическая настороженность, т.е. исключение бластоматозной природы заболевания и опухолевых процессов обследуемой области, включая при необходимости и применение специальных методов исследования. Такой образ действия в процессе диспансеризации в достаточной степени обеспечивает своевременное выявление ранних стадий онкологических заболеваний и лиц с повышенным риском их возникновения, что позволяет формировать группы риска. Лица, отнесенные к этим группам, должны подвергаться специальным методам исследования (в зависимости от показаний - цитологическим, гистологическим, эндоскопическим, УЗИ, рентгенологическим, лабораторным и т.д.) с соблюдением строгой периодичности их проведения. В такие группы, помимо определенных соответствующими положениями, встречаются также страдающие некоторыми формами анемии, зобом, ожирением II-III ст., хроническими заболеваниями легких и желудочно-кишечного тракта, прежде всего воспалительной природы, в возрасте старше 40 лет. В эти группы включаются курильщики и страдающие алкогольной зависимостью, лица имеющие кровных родственников больных или болевших онкологическими заболеваниями, прежде всего раком легкого, раком желудка, толстой и прямой кишки, раком молочной железы и др. В группы риска должны включаться также лица, у которых обнаружена триада: гипертоническая болезнь, диабет, ожирение.

Такие группы могут формироваться и на основе использования скрининговых программ, рекомендуемых ВОЗ, в том числе и с применением автоматизированного скрининга.

Большое значение в организации профилактики злокачественных новообразований и повышении ее эффективности имеет квалифицированная санитарно-просветительная работа с

личным составом и систематическое повышение онкологической подготовки медицинских работников, в том числе и врачей всех специальностей.

Список литературы:

1. Блохин Н.Н. Наука против рака. М., «Знание», 2002, 32 стр.
2. Ваиль С.С. Роль хронических воспалительных процессов в возникновении рака лёгких. Вопр. онкологии. 2003, № 4, стр. 393–399.
3. Грушко Я. М. Рак лёгкого и его профилактика. Вопр. онкологии. 2005, № 5, стр. 624–633.
4. Гуринов Б. Н. Канцерогенные вещества в воздухе города и меры профилактики. В кн.: VIII Междунар. противор. конгресс, т. 2. М. — Л., 2005, стр. 536–538.
5. Мерков А. М. Рак лёгких и курение. Вопр. онкологии, 2004, № 5, стр. 109–116.
6. Орловский Л. В. Задачи противораковой пропаганды. В кн.: Сборник материалов по противораковой пропаганде. М., Ин-т сан. просвещения, 2006, стр. 4–12.
7. Петров Н. Н. Профилактика рака и предраковых заболеваний. В кн.: Руководство по общ. онкологии. Л., Медгиз, 2002, стр. 323–337.
8. Углов Ф. Г. Рак лёгкого. Л. Знание, 2005, 32 стр.
9. Чаклин А. В. Краевые особенности распространения злокачественных опухолей. Л., Медгиз, 2006, 184 стр. с илл.
10. Чаклин А. В. Организационные мероприятия по профилактике и ранней диагностике рака лёгких. Вопр. онкологии, 2005, № 4, стр. 491–495.
11. Шабад Л. М. Бластомогенные вещества в окружающей человека среде и принципы профилактики. В кн.: VIII Междунар. противор. конгресс, т. 2, М. — Л., 2005, стр. 561–564.