

ГЛАВА VI

РАК ЛЕГКОГО

Профессор Попович А.Ю.

Эпидемиология рака легкого

Рак легкого (РЛ) является одним из наиболее распространенных опухолевых заболеваний человека. С начала 80-х годов прошлого столетия РЛ в большинстве промышленно развитых стран мира занимает первое место в структуре онкозаболеваемости населения. Возрастает и смертность от РЛ, из 4, 5 миллионов жителей Земли, умирающих от рака, более 1,2 миллиона ежегодно приходится на злокачественные новообразования легких. В последние годы (2002– 2005) в мире ежегодно регистрируется 1,04 – 1,2 миллионов новых случаев РЛ, что составляет 12-13% от общего количества злокачественных новообразований. Более 60% заболевших приходится на развитые страны.

Значительно чаще РЛ поражает мужчин, в соотношении 6 : 1 к женщинам. По существу, в настоящее время каждый 20 мужчина в мире умирает от РЛ. Однако заболеваемость женского населения также продолжает увеличиваться и за последние 40 лет практически удвоилась.

Пик заболеваемости приходится на старшие возрастные группы и достигает у мужчин старше 70 лет около 400,00 на 100 000, а у женщин – 50-60 на 100 000. Средний возраст больных 60-65 лет.

Наивысшие уровни заболеваемости в мире наблюдаются среди чернокожего населения США (99,1 – мужчины, 38,5 – женщины), в Новой Зеландии (соответственно 99,7 и 72,9) и Шотландии (79,8 и 33,7).

Высокие показатели заболеваемости мужского населения Италии (Триест) – 85,7, Словакии – 79,1, России – 69,8. Умеренные показатели отмечены среди мужского населения Северной Европы (24,0 – 34,0), Бразилии (28,6) и Израиля (28,0). Минимальные показатели для лиц обоего пола регистрируются в Мали и Уганде (4,2 – 5,3 мужчины, 0,4 – 1,5 женщины).

Сравнительно высокие показатели заболеваемости женского населения отмечены в Великобритании, Дании, Исландии, Гонконге и Сингапуре (23,0 – 31,0).

Украина относится к государствам с высоким уровнем заболеваемости РЛ (мужчины – 77,6, женщины – 13,8). Наиболее высокие показатели (40,0 – 60,0) отмечаются в регионах с развитой металлургической и добывающей промышленностью Кировоградская, Днепропетровская, Запорожская, Донецкая, Одесская, Полтавская и Харьковская области.

Более низкий уровень заболеваемости в западных областях, Прикарпатье и Закарпатье.

Этиология рака легкого

Рак легкого, как редкое в то время заболевание, был описан еще в 16 веке у горняков Саксонии под названием «злокачественная лихорадка». Уже в наше время было установлено, что одной из причин заболевания могло быть высокое содержание радиоактивного газа – радона в воздухе шахтных выработок.

Неуклонный рост заболеваемости РЛ на протяжении всего 20 века свидетельствует о наличии действующих факторов вызывающих заболевание. Среди них наиболее значимыми считаются: курение табака, профессиональные вредности, загрязнение атмосферного воздуха химическими канцерогенами и радиоактивными веществами, повышенный уровень радиации. При этом суммарная роль курения и профессиональных факторов значительно выше, чем влияние загрязнения воздушной среды.

Курение является основной причиной возникновения химически индуцированного РЛ. Многочисленными исследованиями доказано, что РЛ достоверно чаще возникает у курильщиков, 75 – 86% опухолей легких у мужчин и до 45 – 60% – у женщин обусловлены именно курением табака. Риск смерти от РЛ при длительном курении возрастает в среднем в 10 раз. Продолжительность курения является ведущим фактором риска развития РЛ. Особенно опасно курение в возрасте до 20 лет.

Аэрозоль табачного дыма содержит более 3800 химических компонентов, из которых несколько десятков являются канцерогенами, (полиароматические углеводороды, нитросоединения), вызывающими развитие не только рака легкого, но и злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

Не менее опасно и так называемое «пассивное курение» поскольку курильщик вдыхает лишь 15% табачного дыма, а 85% рассеиваются в воздухе помещений, пагубно воздействуя на всех окружающих. Агентство по защите окружающей среды США считает, что пассивное курение является причиной 3000 случаев заболевания РЛ в США ежегодно. Во Франции от болезней связанных с курением ежегодно умирают 70 тыс. человек, 5 тыс. из них – жертвы пассивного курения.

В этой связи можно только приветствовать жесткие меры по запрещению курения во всех общественных местах, принимаемые в последнее вре-

мя во многих странах. Уже отмечено достоверное снижение уровня заболеваемости в тех странах где ведется активная борьба с курением и запрещено курение в общественных местах.

Профессиональные факторы являются второй по значимости причиной РЛ (от 4 до 40% случаев). Повышенная заболеваемость отмечается у работников металлургической, алюминиевой, газовой, горнодобывающей, текстильной, обувной, кожевенной, картонной промышленности, шахтеров, металлургов и сварщиков.

Установлена этиологическая связь РЛ с такими профессиональными факторами: соли мышьяка, хрома и никеля, радон и продукты его распада, горчичный газ, добыча гематита. Особое внимание необходимо обратить на профессии, связанные с добычей и использованием асбеста, применение которого из года в год возрастает.

Третья глобальная причина возникновения рака легкого – загрязнение воздуха химическими и радиоактивными канцерогенами. Не случайно заболеваемость населения промышленных регионов значительно выше, чем сельскохозяйственных. Имеет значение и сочетание антропогенных и природных факторов; в безветренную погоду концентрация вредных соединений в воздухе городов возрастает в сотни раз, а дымовые шлейфы из высоких труб промышленных предприятий распространяются на десятки километров, «накрывая» огромные пространства.

Среди химических канцерогенов вызывающих развитие рака легкого можно назвать: асбест, бензпирен, мышьяк, никель, хром, селен, кобальт, кадмий, бериллий и другие.

Важная роль в возникновении рака легкого отводится радиоактивным канцерогенам (газы, пыль). Установлено, что накопление радионуклидов в ткани легкого неизбежно приводит к угнетению функции естественных киллеров и опухолевой трансформации клеток. Поэтому фактор ингаляционного воздействия радиоактивных аэрозолей необходимо рассматривать как одну из возможных причин возникновения рака легкого.

В настоящее время установлено, что в возникновении центрального рака легкого, развивающегося в крупных бронхах, основная роль принадлежит канцерогенным факторам, содержащимся во вдыхаемом воздухе. При периферическом раке основным, по видимому, является гематогенный или лимфогенный путь попадания канцерогенов в легкие.

Что касается хронических воспалительных заболеваний легких, то взгляды на их роль в возникновении злокачественных новообразований легких иногда прямо противоположны. Не углубляясь в детали дискуссии, следует признать, более целесообразной точку зрения, согласно которой различные хронические заболевания легких, в том числе профессиональные и туберкулез, в ряде случаев увеличивают риск возникновения опухоли, создавая тот неблагоприятный фон, на фоне которого происходит опухолевая трансформация.

Влияние наследственного фактора в возникновении РЛ можно считать доказанным, однако с этим связано возникновение всего 3-5% опухолей. Тем не менее, при наличии в семье злокачественной опухоли риск появления новообразований у прямых родственников в 3 раза выше, а при наличии подобных заболеваний у 2-3 предков вероятность развития рака возрастает еще больше. Опухоли, обусловленные наследственными факторами, как правило возникают в молодом возрасте и протекают очень агрессивно.

Все факторы риска возникновения РЛ можно объединить в две группы:

- генетические факторы: первичная множественность опухолей, три и более случая заболевания раком у прямых родственников;

- модифицирующие факторы:

- а) экзогенные – курение, загрязнение окружающей среды, профессиональные вредности;

- б) эндогенные – хронические заболевания легких, возраст старше 45 лет.

На основании этого можно сформировать следующие группы повышенного риска развития РЛ:

- много или длительно курящие мужчины и женщины старше 45 лет;

- лица, длительно страдающие хроническими заболеваниями бронхолегочной системы;

- лица работающие с применением асбеста, солей цветных и тяжелых металлов, источников радиоактивного излучения и других профессиональных вредностей;

- пациенты с отягощенной наследственностью.

Патогенез рака легкого

Наиболее часто злокачественная опухоль развивается в слизистой бронхов различного калибра и по существу является бронхокарциномой.

Малигнизация нормальной клетки является следствием многоступенчатого процесса генетических нарушений.

Генетические нарушения в клетках немелкоклеточного РЛ

Ген	Кодируемый белок и его функция	Характер генетических нарушений	Частота нарушений %
ERBB1	Тирозинкиназный рецептор EGF p185 - тирозинкиназный рецептор	Гиперэкспрессия	Более 50
ERBB1 HER2/neu	p185 - тирозинкиназный рецептор	Гиперэкспрессия, амплификация	25-30
RAS	Ras переносчик сигнала	Мутация	20-30
MYC	Мус – транскрипции, регулирует клеточный цикл и активность теломеразы	Гиперэкспрессия, амплификация	50
PRAD1	Циклин Д1 в комплексе с циклинзависимой киназой 4 стимулирует переход клетки из состояния G ₀ в фазу G ₁ клеточного деления	Гиперэкспрессия, амплификация	47
RB	pRb – контролирует вход в S-фазу, регулируя активность фактора транскрипции E2F	Мутация	25
CDKN2	p16 – ингибитор комплекса циклин Д1 и циклинзависимой киназы 4, предотвращает начало клеточной пролиферации	Мутация	10-40
p53	p53 – транскрипционный фактор, регулирует клеточный цикл и апоптоз, контролирует целостность генома	Мутация	50

В патогенезе и прогрессии РЛ, важную роль играют механизмы паракринной и аутокринной стимуляции. При аутокринной стимуляции опухолевые клетки продуцируют факторы роста, которые заставляют их непрерывно делиться, например при немелкоклеточном раке легкого (НМЛР) могут выделяться: эпидермальный фактор роста (EGF), нейрорегулин, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), фактор роста гепатоцитов (HGF). Все эти факторы вступают во взаимодействие с соответствующими рецепторами на поверхности опухолевой клетки. Молекулы – переносчики сигнала передают сигнал факторам транскрип-

ции, которые инициируют синтез белков, стимулирующих клеточную пролиферацию.

Совокупность генов опухолевой клетки можно разделить на две группы: онкогены ответственные за пролиферацию клетки и метастазирование и гены – супрессоры, тормозящие процессы пролиферации, стимулирующие дифференцировку клетки и апоптоз. Опухолевая клетка, вследствие ряда причин (мутации, неправильный обмен хромосомами и генетической информацией), содержит дефектную генетическую информацию, следствием чего является активация онкогенов, стимулирующих процессы клеточного деления, опухолевого роста и метастазирования. В то же время, угнетается деятельность генов-супрессоров, препятствующих бесконтрольной клеточной пролиферации.

При НМРЛ обнаружены также различные генетические нарушения процессов передачи внутриклеточного сигнала, в частности:

- опухолевые клетки экспрессируют значительно большее число рецепторов эпидермального фактора роста, чем нормальные клетки эпителия бронхов, особенно при плоскоклеточном раке;

- при аденокарциноме отмечается повышенное содержание на мембране опухолевой клетки рецептора – p185 и повышенная экспрессия гена *erbB2* (*HER2/neu*), кодирующего этот рецептор (указанные изменения прямо связаны с низкой выживаемостью и могут быть маркером лекарственной резистентности опухоли).

- у 20 – 30% больных имеется точечная мутация гена *RAS*, в результате которой активизируется белок *Ras*, стимулирующий клеточную пролиферацию (мутация гена *Ras* является следствием воздействия нитрозоаминов табачного дыма).

- у 50% больных плоскоклеточным раком отмечается гиперэкспрессия или амплификация гена *MYC*, что приводит к стимуляции процессов пролиферации опухолевой клетки.

В настоящее время доказано, что сложный процесс возникновения опухоли в слизистой бронха продолжается 10-15 лет и включает три основных этапа.

Первый этап – фаза инициации, заключается в появлении, под влиянием воздействия канцерогенов, латентных опухолевых клеток, имеющих наследственно закрепленные структурные и функциональные нарушения.

Второй этап – фаза промоции, или злокачественной трансформации клеток под влиянием повторных воздействий канцерогенов или неканцерогенных факторов (так называемых промоторов канцерогенеза), которые могут быть экзогенного – или эндогенного происхождения. В результате

клетки приобретают основные черты злокачественной опухоли и способность к безудержному делению.

Третий этап – опухолевая прогрессия, в ходе которой упрощается структура и функция отдельных опухолевых клеток, а сама опухоль становится все более злокачественной и приобретает способность к инвазии окружающих тканей и метастазированию.

В развитии опухоли выделяют так называемый латентный период – время от начала действия канцерогенов до появления диагностируемой опухоли. Этот условный период может продолжаться от 10 до 17 лет, в зависимости от интенсивности деления опухолевых клеток, определяющей ее злокачественность.

В среднем, для развития опухоли диаметром 1-2 мм необходимо около 20 удвоений опухолевой массы, при этом опухоль подобных размеров содержит уже около 1 миллиона опухолевых клеток в кубическом миллиметре.

Предполагается, что в половине случаев РЛ опухоль растет до диаметра 1 см (1 миллиард опухолевых клеток) в течении 7 и более лет.

Морфологические изменения слизистой бронхов в процессе канцерогенеза заключаются вначале в развитии воспалительных и гиперпластических процессов, которые, в свою очередь, приводят к метаплазии эпителия с последующей атипической дисплазией.

Пусковым моментом морфогенеза при центральном эндобронхиальном раке является повреждение бронхиального эпителия в результате чего канцерогены начинают воздействовать непосредственно на базальные клетки, вызывая базально-клеточную гиперплазию. На этом фоне, в дальнейшем, под влиянием продолжающегося действия канцерогенов, происходит нарушение клеточной дифференцировки с развитием плоскоклеточной метаплазии и затем – плоскоклеточного рака.

Периферический РЛ в большинстве случаев развивается в очагах пневмосклероза, являющихся следствием пневмонии, инфаркта, туберкулеза.

В очагах плоскоклеточной метаплазии под влиянием различных канцерогенных и неканцерогенных факторов развивается дисплазия эпителия, на фоне которой впоследствии появляется преинвазивная карцинома, чаще железистого типа, постепенно приобретающая способность к инфильтрирующему росту и метастазированию.

Сложный процесс метастазирования включает в себя отрыв опухолевых клеток от основной опухоли, их проникновение в просвет кровеносных и лимфатических сосудов, циркуляцию в кровеносном русле, выход за пределы сосуда и фиксацию в тканях и органах. Развитие метастазов опре-

деляется не только свойствами опухолевых клеток, но и состоянием иммунной системы. По всей видимости, не более 1 % циркулирующих в кровеносном русле опухолевых клеток дают начало метастазам. Тем не менее, РЛ относится к опухолям с высоким потенциалом лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Термин «рак легкого» объединяет различные по морфогенезу, клиническим проявлениям, прогнозу и результатам лечения эпителиальные опухоли. В настоящее время все их многообразие подразделяется по трем основным классификациям: клинко-анатомической, патоморфологической и по стадиям заболевания.

Морфологическая классификация рака легкого

Морфологически, в настоящее время выделяют следующие основные варианты опухолей легкого.

Гистологическая классификация опухолей легкого, 1999г.

(Приведены наиболее часто встречающиеся формы).

1.1. Доброкачественные опухоли

1. Эпителиальные:

- Папилломы (плоскоклеточная, экзофитная, инвертированная, смешанная)
- Аденомы (альвеолярная, папиллярная, типа слюнной железы, муцинозная, плеоморфная)
- Муцинозная цистаденома

2. Мякотканые опухоли

- Фиброзная опухоль
- Гемангиоэндотелиома
- Хондрома

3. Смешанные опухоли

- Гамартома
- Склерозирующая гемангиома
- Герминогенные опухоли (тимомы)

1.2. Преинвазивные поражения:

- Плоскоклеточная дисплазия (рак in situ)
- Атипическая аденоматозная гиперплазия
- Диффузная идиопатическая нейро-эндокринноклеточная гиперплазия

1.3. Злокачественные опухоли легких

1.3.1. Плоскоклеточный рак (30%)

- Папиллярный
- Светлоклеточный
- Мелкоклеточный

- Базалоидный
- 1.3.2. Мелкоклеточный рак легкого (18,2%):
- Комбинированный мелкоклеточный рак.
- 1.3.3. Аденокарцинома (30,7%):
- Ацинарная аденокарцинома
- Папиллярная аденокарцинома
- Бронхиолоальвеолярный рак(немучинозный, муцинозный, смешанный)
- Солидная аденокарцинома со слизееобразованием
- Смешанная аденокарцинома(дифференцированная фетальная, муцинозная, муцинозная цистаденокарцинома, перстневидно-клеточная, светлоклеточная)
- 1.3.4. Крупноклеточный рак (9,4%):
- Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- Базалоидный рак
- Светлоклеточный рак
- Лимфоэпителиальноподобный
- Светлоклеточный рак
- 1.3.5. Железисто-плоскоклеточный рак (1,5%)
- 1.3.6. Рак с плеоморфными и саркоматозными элементами:
- Плеоморфный рак
- Веретенноклеточный рак
- Гигантоклеточный рак
- Карциносаркома
- Легочная бластома
- 1.3.7. Карциноидные опухоли (1,0%)
- Типичный карциноид
- Атипичный карциноид
- 1.3.8. Рак бронхиальных желез(типа слюнной железы):
- Мукоэпидермоидный рак (0,05%)
- Аденокистозный рак (0,04%)

В практической работе, для учета «агрессивности» опухоли классификация дополняется оценкой степени дифференцировки опухоли – высокодифференцированная (менее злокачественная) или низкодифференцированная (более злокачественная).

Частота гистологических типов зависит от клинико-анатомической формы опухоли. При центральном РЛ чаще встречается плоскоклеточный рак, при периферическом – аденокарцинома. У мужчин чаще бывает плоскоклеточный рак, у женщин аденокарцинома встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Последнее, по-видимому, является следствием того, что причины возникновения рака легкого у мужчин и женщин различны.

Основными гистологическими типами РЛ являются:

- плоскоклеточный рак, аденокарцинома, мелкоклеточный и крупно-клеточный рак.

Мелкоклеточный (МЛР) рак в связи с его агрессивностью, склонностью к раннему метастазированию и другими биологическими особенностями, определяющими специфику лечения – выделен в отдельную группу. Все остальные типы РЛ объединены в одну группу **немелкоклеточного рака легкого (НМЛР)**. Это объясняется тем, что в настоящее время результаты лечения различных гистологических форм немелкоклеточного РЛ приблизительно одинаковы и гистологическая структура пока мало учитывается при определении тактики лечения.

Для оценки распространенности опухолевого процесса применяется Международная классификация РЛ по системе TNM.

Классификация рака легкого

Международная классификация по TNM, 6-я редакция (2002г.)

T – первичная опухоль.

T₀ – первичная опухоль не определяется.

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли, или опухоль определяется только путем выявления злокачественных клеток в мокроте или смывах с бронхов и не визуализируется рентгенологическими методами и при бронхоскопии.

T₁ – опухоль до 3 см в диаметре, окружена легочной тканью, висцеральной плеврой, при отсутствии бронхоскопических данных, которые указывают на инфильтрацию главного бронха.

T₂ – опухоль для которой характерна любая из следующих характеристик:

- больше 3 см в диаметре;
- опухоль переходит на главный бронх на расстоянии более 2 см от бифуркационного кия главных бронхов;
- инфильтрирует висцеральную плевру;
- сопровождается ателектазом сегмента, доли легкого, или обструктивной пневмонией, которая достигает корня но не захватывает все легкое.

T₃ – опухоль любого размера, которая инфильтрирует одну из следующих анатомических структур: грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевру или перикард, опухоль сопровождается ателектазом или обструктивной пневмонией легких, при бронхоскопии край опухоли переходит на главный бронх на расстоянии менее 2 см от бифуркационного кия главных бронхов.

T₄ – опухоль любого размера, которая инфильтрирует одну из следующих анатомических структур: средостение, сердце, магистральные сосуды, трахею, пищевод, тела позвонков, бифуркационный киль, или имеется плевральный экссудат с наличием раковых клеток в нем.

N – регионарные лимфатические узлы (внутригрудные, прескаленные и надключичные).

N_x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N_0 – нет данных о поражении лимфатических узлов (материал для гистологического исследования после лимфаденэктомии должен включать не менее 6 лимфатических узлов).

N_1 – поражение перибронхиальных лимфатических узлов и/ или корня легкого и внутрилегочных узлов на стороне поражения, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы N_2 – поражение одного или нескольких лимфатических узлов средостения на стороне патологии и/ или бифуркационных лимфатических узлов.

N_3 – поражение одного или нескольких контрлатеральных лимфатических узлов средостения, контрлатеральных узлов корня или предлестничных, или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения, или на противоположной стороне.

M – отдаленные метастазы.

M_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M_0 – отдаленные метастазы не определяются

M_1 – определены отдаленные метастазы, включая отдельные узлы в другой доле легкого на стороне поражения или контрлатеральные.

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_{1-2}	M_0
Стадия IIIB	T_4	N_3	M_0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M_1

Характерным для РЛ является лимфогенное метастазирование. Согласно Международной анатомической классификации (1980) лимфоузлы легкого и средостения подразделяются на группы, соответствующие этапам регионарного метастазирования:

1) *пульмональные (внутрилегочные) лимфоузлы*, расположенные вдоль сегментарных бронхов – первый этап метастазирования;

2) *бронхопульмональные лимфоузлы*, расположенные вдоль долевых бронхов и крупных сосудов – второй этап метастазирования;

3) *лимфоузлы, расположенные вдоль главных бронхов и окологочных сосудов, верхние и нижние трахеобронхиальные* – третий этап метастазирования;

4) *паратрахеальные, превенозные, параззофагеальные, парааортальные (медиастинальные) лимфоузлы* – четвертый этап метастазирования.

Кроме того, необходимо принимать во внимание особенности зонального лимфооттока. В левом легком верхняя зона соответствует верхней части верхней доли. Отток лимфы из этой зоны направлен в левые паратрахеальные лимфоузлы, соединяющиеся с передними левыми медиастинальными узлами и узлами в области левого возвратного нерва. Средняя зона включает язычковые сегменты и верхнюю часть нижней доли, лимфатические сосуды этой зоны впадают в левые и правые паратрахеальные, а также и бифуркационные лимфоузлы. Отток лимфы от нижней зоны – базальных сегментов нижней доли, направлен в бифуркационные лимфоузлы.

Справа лимфоотток из верхней и средней долей преимущественно направлен в правые паратрахеальные лимфоузлы, а из нижней доли – в бифуркационные.

Практически процесс лимфогенного метастазирования очень вариабелен и в каждом случае индивидуален. Имеет значение блокирование лимфатических узлов различными предсуществующими патологическими процессами, что приводит к дезорганизации лимфооттока. Кроме того следует иметь в виду, что у 15-25% больных раком легкого выявляются так называемые «прыгающие» метастазы в лимфоузлы следующего этапа метастазирования, минуя предыдущий. Последнее является одним из основных аргументов в пользу необходимости выполнения расширенной лимфаденэктомии при раке легкого.

Клиника рака легкого

Клинические проявления РЛ зависят от локализации, формы роста опухоли и степени распространенности опухолевого процесса.

Принято выделять три периода в течении заболевания:

1. Биологический период, время от возникновения опухоли до появления минимальных рентгенологических проявлений;

2. Доклинический период (бессимптомное течение заболевания) при наличии минимальных рентгенологических и эндоскопических признаков опухоли;

3. Клинический период.

Клинико-анатомическая классификация рака легкого

Наиболее часто встречаются две основные клинические формы РЛ:

Центральный рак легкого – опухоль развивающаяся из крупного (сегментарного, долевого, главного) бронха:

- Эндобронхиальный
- Перибронхиальный узловой
- Разветвленный

Периферический рак легкого – опухоль развивающаяся в слизистой мелкого и мельчайшего бронха и растущая в виде узла, расположенного в периферийных отделах легкого(узловой рак):

- Узловой
- Пневмониеподобный (бронхиолоальвеолярный)
- Рак верхушки легкого (рак Панкоста)

Атипичные формы рака легкого.

• Медиастинальная форма – характеризуется массивным прорастанием средостения и поражением медиастинальных лимфатических узлов, преимущественно с одной стороны(часто сопровождается синдромом сдавления верхней полой вены).

• Костная форма связана с развитием обширного раннего метастатического поражения костей и развитием болевого синдрома.

• Мозговая форма является следствием метастатического поражения головного мозга, сопровождается развитием неврологической симптоматики.

Клинические проявления рака легкого можно условно разделить на три группы:

- **первичные (местные) симптомы**, обусловленные самой опухолью;
- **вторичные симптомы**, связанные с развитием осложнений, вызванных опухолевым ростом;
- **общие симптомы**, причиной которых является воздействие опухоли на организм.

Первичные симптомы или местные проявления рака легкого обусловлены собственно опухолью, наиболее частые из них: кашель, кровохарканье, боли в груди, субфебрилитет.

Кашель – наиболее частый из ранних симптомов РЛ, встречается у 80-90% больных. Он в большинстве случаев является следствием раздражения стенки

бронха растущей опухолью и сопутствующим местным воспалительным процессом. Поэтому при эндобронхиальных опухолях кашель возникает в ранних стадиях заболевания, когда опухоль еще не выходит за пределы бронхиальной стенки. При перибронхиальных и периферических опухолях кашель появляется позже, при сдавлении или прорастании бронха извне. Вначале кашель, непостоянный, затем он становится постоянным, мучительным, иногда приступообразным. У курильщиков и пациентов страдающих сопутствующей патологией, у которых кашель был до возникновения опухоли, следует обратить внимание на изменение характера кашля связанное с развитием злокачественной опухоли.

Кровохарканье, второй по частоте, но самый важный симптом РЛ, встречается у 30-50% больных. Именно кровохарканье заставляет в большинстве случаев пациента обратиться к врачу. Причиной кровохарканья в ранних стадиях рака легкого является изъязвление поверхности опухоли вследствие развития воспалительного процесса, поэтому кровохарканье, что чрезвычайно важно, может быть даже при небольших (1-2 мм) эндобронхиальных опухолях. В таких случаях кровохарканье чаще бывает эпизодическим, иногда – однократным, в виде прожилок крови в мокроте.

В распространенных стадиях заболевания причиной кровохарканья чаще бывает деструкция опухоли и, возникающее вследствие этого, кровотечение из сосудов опухоли или легкого. Поэтому мокрота в виде «малинового желе» – это, в большинстве случаев, признак распространенного процесса.

Несмотря на то, что кровохарканье встречается при многих заболеваниях, при его появлении необходимо в первую очередь исключить рак легкого с обязательным применением эндоскопического исследования.

Боли в грудной клетке встречаются у 30-40% больных РЛ, в основном при распространенном опухолевом процессе. В ранних стадиях РЛ боли практически не встречаются. Это связано с тем, что болевые ощущения возникают главным образом при прорастании опухолью париетальной плевры, грудной стенки, трахеи, диафрагмы, крупных сосудов и нервных сплетений.

Имеется ряд специфических болевых симптомов РЛ:

- боли в надключичной области, иррадирующие в руку – при раке верхушки легкого (Панкоста), прорастающим плечевое нервное сплетение;
- боли в костях и суставах (при синдроме Пьера-Мари Бамбергера);
- боли в костях и позвоночнике, обусловленные метастатическим процессом;
- головные боли при метастазах в головной мозг.

Субфебрильная температура может быть следствием развития ателектаза или локального воспалительного процесса в зоне эндобронхиальной опухоли.

Вторичные симптомы чаще сопутствуют распространенному опухолевому процессу, наиболее частыми из них являются: одышка, гипертермия, слабость, осиплость голоса, гидроторакс.

Одышка отмечается у 25-40% больных РЛ, главным образом при центральном раке, сопровождающемся обтурацией крупного бронха. В ряде случаев одышка может носить рефлекторный характер или обусловлена гемодинамическими нарушениями. Выраженная одышка в покое или при физической нагрузке, как правило свидетельствует о наличии запущенного опухолевого процесса или гидроторакса (плеврит).

Гипертермия с подъемами температуры до 38 – 39 градусов чаще сопровождает обтурационные осложнения при центральном раке (обтурационный пневмонит, ателектаз) или является следствием развития параканкрозного воспалительного процесса. В некоторых случаях повышение температуры обусловлено метастатическим процессом или общим воздействием опухоли на организм. В этих случаях противовоспалительная терапия оказывается неэффективной. Повышение температуры может быть при распаде периферической опухоли с возникновением гнойной полости и обильным выделением гнойной мокроты как при абсцессе легкого.

К вторичным симптомам относится и так называемый **«синдром сдавления верхней полой вены» (кава-синдром)**, который заключается в нарушении венозного оттока от верхней половины туловища и головы при сдавлении метастазами верхней полой вены. Синдром проявляется цианозом, гиперемией и отеком кожи головы и верхней половины туловища, расширением шейных и подкожных вен, появлением сети межвенозных анастомозов на передней грудной стенке. Синдром верхней полой вены является признаком неоперабельности опухолевого процесса. Как ни странно, но синдром верхней полой вены часто расценивают как аллергическую реакцию, дерматит и т.д., до тех пор, пока не появятся другие признаки опухолевого процесса.

Осиплость голоса вследствие поражения возвратного нерва и пареза гортани часто сопутствует распространенному опухолевому процессу, иногда при этом отмечается и поперхивание пищей, особенно жидкой. Как правило, изменения голоса объясняются «простудой», «ларингитом» и т. д., тем более, что вначале они могут быть преходящими. Разрешить сомнения может только ларингоскопия, при которой выявляется парез голосовой связки. Наличие симптома в большинстве случаев свидетельствует о неоперабельности опухоли, однако иногда, особенно слева, радикальная операция оказывается возможной.

Синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм), обращает на себя внимание сужением глазной щели и является следствием опухолевого сдавления симпатического ствола с противоположной стороны.

Дисфагия при РЛ встречается значительно реже и бывает вызвана сдавлением пищевода увеличенными параэзофагеальными узлами. При прорастании опухоли легкого в пищевод может появиться **пищеводно-бронхиальный свищ**, который проявляется приступами кашля во время еды и питья. При рентгеновском исследовании с применением жидкого контраста в подобных случаях отмечается попадание контрастной массы из пищевода в дыхательные пути.

Гидроторакс достаточно часто встречается при РЛ. Причины появления гидроторакса различны, от нарушения оттока лимфы до канцероматоза плевры. Поэтому жидкость может быть серозной, хилезной, геморрагической, гнойной. Массивный гидроторакс может сопровождаться одышкой, кашлем, тахикардией.

Плеврит может быть и первым проявлением РЛ. Следует иметь в виду, что судить о характере плеврита можно только после тщательного цитологического исследования экссудата, при отсутствии опухолевых клеток в экссудате правомерно ставить вопрос о возможности хирургического лечения.

Среди общих симптомов РЛ можно отметить: слабость, утомляемость, ухудшение аппетита, потерю веса, снижение трудоспособности и другие проявления, как правило сопутствующие распространенному опухолевому процессу и не встречающиеся в ранних стадиях.

Паранеопластические синдромы, связанные с раком легких.

Под влиянием злокачественной опухоли, секретирующей биологически активные вещества в ряде случаев возникают так называемые **паранеопластические синдромы**, которые носят неспецифический характер и в ряде случаев, могут даже предшествовать развитию клиники рака.

Клетки опухоли легкого, относящиеся к APUD – клеткам могут синтезировать биологически активные вещества, которые являются причиной возникновения различных синдромов и симптомов. Опухоль синтезирует целый ряд гормонов: АКТГ, АДГ, ТТГ, МСГ, ПТГ, соматотропин, инсулин, глюкагон, пролактин, окситоцин. Паранеопластические синдромы, приведенные ниже, встречаются у 10-20% больных немелкоклеточным раком легкого.

Клинические проявления РЛ зависят от трех основных факторов:

1. Клинико-анатомическая форма заболевания.
2. Наличие и локализация отдаленных метастазов.

3. Системные нарушения, обусловленные паранеопластическими синдромами.

Системные синдромы. Анорексия, кахексия, потеря массы тела. Лихорадка. Ортостатическая гипотония. Небактериальный эндокардит. Дерматомиозит/полимиозит. Системная красная волчанка. Кожные синдромы. Гипертрихоз. Акрокератоз. Дерматомиозит. Акантоз. Легочная остеоартропатия. Герпетический кератит. Васкулит. Гематологические синдромы. Анемия/полицитемия. Гиперкоагуляция. Тромбоцитопеническая пурпура. Диспротеинемия (в т.ч. амилоидоз). Лейкоцитоз/лейкемоидная реакция. Эозинофилия. Почечные синдромы. Гломерулонефрит. Тубулоинтерстициальные нарушения.	Неврологические синдромы. Периферическая нейропатия. Миастенический синдром Ламберта–Итона. Некротическая миелопатия. Церебральная энцефалопатия. Потеря зрения. Висцеральная нейропатия. Эндокринные или метаболические синдромы. Синдром Кушинга. Гиперкальциемия. Гипонатриемия. Гипергликемия. Гипертензия. Акромегалия. Гипертиреоз. Гиперкальцитонинемия. Гинекомастия. Галакторея. Карциноидный синдром. Гипогликемия. Гипофосфатемия. Молочно – кислый ацидоз. Гипоурикемия. Гиперамлаземия.
---	---

Клиника периферического рака легкого

При периферическом РЛ в начальных стадиях, когда небольшая опухоль развивается субплеврально в периферийных отделах легкого, в течение длительного времени заболевание протекает бессимптомно и может быть выявлено только при рентгенологическом исследовании. По мере роста опухоли и распространения на окружающие структуры появляются соответствующие симптомы: при сдавлении или инфильтрации крупного бронха – кашель, кровохарканье, одышка; при прорастании париетальной плевры и грудной стенки – умеренные непостоянные боли в груди; при распаде опухоли – повышение температуры и появление кровянисто-гноющей мокроты.

Клиника опухоли верхушки легкого (рак Панкоста)

При опухолях верхушки легкого, быстро распространяющихся на грудную стенку, сосуды и нервные стволы плечевого сплетения, зачастую вначале появляются боли в плечевом поясе, постепенно развивается иррадиация болей в верхнюю конечность, межлопаточную область. Позже к симптомам присоединяется мышечная слабость в пораженной конечности и синдром Горнера (при вовлечении в опухолевый процесс нижних шейных симпатических ганглиев). На рентгенограммах опухоль выявляется в виде патологической тени расположенной на верхушке легкого.

Клиника пневмониеподобного рака легкого.

Пневмониеподобный периферический РЛ отличается инфильтративным ростом опухоли возникшей на уровне мельчайших бронхов и альвеол. Клиническая картина вначале схожа с клиникой вялотекущей пневмонии: кашель, повышение температуры, одышка, боли в грудной клетке, слабость, недомогание. Рентгенологически отмечается негомогенное уплотнение легочной ткани, без видимого опухолевого узла.

Эндобронхиальный центральный рак растет в просвете крупного бронха, вызывает его обтурацию и в большинстве случаев сопровождается развитием бронхо-обтурационного синдрома.

При центральном РЛ опухоль развивается из слизистой в просвете крупного бронха и уже в ранних стадиях может сопровождаться кашлем, кровохарканьем и субфебрилитетом. Это связано с развитием локального воспалительного процесса в слизистой бронха вокруг опухоли, которая, как правило, не визуализируется на рентгенограммах на фоне плотной бронхиальной стенки и может быть выявлена только при бронхоскопии.

При неосложненном течении опухолевого процесса другие клинические проявления раннего эндобронхиального рака отсутствуют и общее состояние больного страдать не будет.

Более выраженная клиника начинается после наступления полной обтурации бронха пораженного опухолью. Этот симптомокомплекс характерен для центрального РЛ и носит название **бронхообтурационного синдрома**.

В возникновении обтурации бронха участвуют два основных фактора: опухоль, почти полностью перекрывающая просвет бронха + возникающий под воздействием различных причин, отек слизистой бронха. Не случайно опухолевая обтурация бронха чаще происходит в холодное время года, когда возрастает вероятность воспалительного отека слизистой, обусловленного внешними факторами (инфекция, переохлаждение).

Первая фаза бронхообтурационного синдрома – **рецидивирующий обтурационный пневмонит** начинается развиваться после наступления полной обтурации бронха: усиливается (или появляется) кашель; повышается

температура; появляется одышка (выраженность которой зависит от калибра пораженного бронха); могут возникнуть боли в грудной клетке, общее недомогание. Указанные симптомы являются следствием развития воспалительного процесса (пневмонии) в отключенной части легкого, который развивается на фоне полной обтурации бронха.

На этой стадии большинство пациентов обращаются к врачу с жалобами на повышение температуры, кашель, одышку, боли в грудной клетке и лечатся по поводу «гриппа» «респираторных заболеваний», «пневмонии» и т. д. Описанная клиническая картина соответствует любому из этих заболеваний, а обычное рентгеновское исследование, как правило, не выявляет патологии, так как опухоль расположенная эндобронхиально, на рентгенограммах не выявляется.

В результате противовоспалительной терапии отек слизистой уменьшается и проходимость бронха частично восстанавливается – это приводит к восстановлению дренажной функции бронха и быстрому купированию воспалительного процесса. Клинические проявления идут на убыль, нормализуется температура, уменьшается одышка – больной признается выздоровевшим.

Вторая фаза, рецидивирующий обтурационный пневмонит – неизбежно наступает после повторной обтурации бронха с развитием уже описанной клинической картины. Подобные эпизоды могут развиваться несколько раз, на протяжении достаточно длительного времени (5 – 12 месяцев), до тех пор, пока не наступит необратимая обтурация бронха.

Третья фаза, вентиляционного стеноза – предшествует полной обтурации бронха в течение короткого периода (до 1-2 месяцев), на протяжении которого воздух на вдохе (благодаря некоторому расширению просвета бронха во время вдоха) проникает через суженный просвет, но при выдохе уже не может выйти обратно. Это приводит к эмфизематозному вздутию пораженной части легкого.

Четвертая фаза, гиповентиляция и последующий ателектаз – развиваются на фоне полной обтурации бронха, анатомическая часть легкого (сегмент, доля) или все легкое уменьшается в объеме и в конце-концов наступает его обезвоздушивание – финальная стадия развития бронхообтурационного синдрома.

Рентгенологические признаки гиповентиляции и ателектаза различных отделов легкого общеизвестны и при их выявлении сразу же возникает подозрение на наличие центрального РЛ. Между тем, **продолжительность развития бронхообтурационного синдрома от первого эпизода обтурации бронха до формирования ателектаза составляет от нескольких месяцев до 1,5 лет.** За это время многие больные по несколько раз лечатся

по поводу «повторных пневмоний», «обострений хронического бронхита», получают противотуберкулезную терапию и, даже, успевают побывать в противотуберкулезном санатории. Известно, что 75% больных центральным РЛ до установления правильного диагноза консультируются и лечатся в 2-3 и более лечебных учреждениях. За это время болезнь зачастую принимает распространенный характер. Поэтому чрезвычайно актуальной остается проблема ранней диагностики центрального РЛ в начальных стадиях развития бронхо-обтурационного синдрома или до его начала.

Перибронхиальный (узловой) центральный рак протекает с менее выраженной клиникой, обтурация бронха развивается медленно и не всегда. Поэтому до развития обтурации бронха в клинической картине преобладают кашель, боли в грудной клетке, субфебрилитет.

Перибронхиальный разветвленный центральный рак характеризуется разрастанием опухолевой ткани вокруг бронхов в виде инфильтрата включающего паренхиму легкого, перибронхиальную клетчатку и наружную стенку бронха. Диагностика заболевания в начальных стадиях представляет определенные трудности в связи с отсутствием рентгенологических и эндоскопических изменений. Клинические проявления также больше напоминают хронический воспалительный процесс, сопровождающийся кашлем с слизистой или слизисто – гнойной мокротой, болями в груди, субфебрильной температурой.

Диагностика рака легкого

Проблема своевременной диагностики РЛ не решена, до настоящего времени более 2/3 больных выявляются в распространенных стадиях заболевания, поэтому стойкого излечения удастся добиться всего у 5-8% больных.

Диагностика РЛ включает два последовательных этапа :

1. Первичная диагностика – определение клинико-анатомической формы заболевания, гистологической структуры и степени дифференцировки опухоли.

2. Уточняющая диагностика:

– определение степени распространения опухоли (стадирование по системе TNM),

– оценка общего состояния пациента (функциональное состояние органов дыхания, мочеотделения и сердечно-сосудистой системы, лабораторные данные);

– определение показаний и противопоказаний к лечению.

На практике применяются следующие методы первичной и уточняющей диагностики.

Методы первичной диагностики **(рекомендованные для всех пациентов)**

1. Полное клиническое обследование: физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови.
2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
3. Бронхологическое исследование с биопсией.
4. Трансторакальная пункция опухоли (в случае периферического рака).
5. Патоморфологическая верификация.

Уточняющие методы диагностики (рекомендованные для пациентов, которым необходимо хирургическое или лучевое лечение).

1. Компьютерная томография грудной клетки и надпочечников.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и грудной клетки.
3. Сканирование костей скелета.
4. Рентгенография костей скелета.
5. КТ или МРТ головного мозга.
6. Функциональное исследование легких и сердца.
7. По показаниям – медиастиноскопия, медиастиномия, торакоскопия, торакотомия.

Причины поздней диагностики РЛ достаточно изучены и общеизвестны. Среди них врачебные ошибки составляют 43%, так называемое «скрытое течение заболевания» – 33%; нежелание больного обращаться к врачу, несмотря на наличие клинических проявлений заболевания – 24%.

На самом деле, РЛ в 70-80% случаев сопровождается какими-либо клиническими проявлениями и укоренившееся мнение о том, что заболевание протекает бессимптомно глубоко ошибочно. Сложность заключается в том, что многочисленные симптомы не являются специфичными только для этого заболевания и вполне могут быть при другой более распространенной бронхолегочной патологии.

Поэтому-то больные РЛ длительно лечатся по поводу различных мнимых заболеваний, сходных по клинической картине.

Судьба больного РЛ во многих случаях решается при первичном обращении в поликлинику общей лечебной сети. Если врач сумеет заподозрить или распознать признаки опухолевой патологии – заболевание будет своевременно выявлено и у пациента есть шансы на успешное излечение. В противном случае диагноз будет установлен в запущенной стадии, когда надежд на успешное лечение нет.

Диагностика РЛ на этапе первичного обращения представляет собой довольно сложную задачу.

Правильно собранный и подвергнутый анализу **анамнез** может дать очень важную информацию для установления диагноза. Особое внимание следует обратить на время появления или изменения характера кашля, даже давние единичные эпизоды кровохарканье, непонятную гипертермию, «простудные заболевания» или «повторные пневмонии» на протяжении нескольких последних месяцев. По данным Старикова В.И. (1997) 85% больных центральным РЛ однократно лечились по поводу пневмонии в течение года, а 30% – лечилось более 2-х раз.

Анамнестические данные, позволяющие заподозрить РЛ:

- длительный кашель, сухой или с мокротой;
- изменение характера кашля у больного с хронической бронхо-легочной патологией;
- повторные повышения температуры без достоверно установленного диагноза;
- повторные «пневмонии» в одном и том же легком;
- прожилки крови в мокроте или кровохарканье, даже однократное;
- указания на возможность наследственно обусловленной опухолевой патологии.

При **внешнем осмотре** признаки РЛ выявляются преимущественно в поздних стадиях заболевания. Следует обратить внимание на бледность кожных покровов (анемия), цианоз кожи и отек мягких тканей туловища и головы (кава-синдром), изменение голоса (парез гортани), сужение глазной щели (симптом Горнера), одышку, отставание одной половины грудной клетки при дыхании, деформацию ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек».

При **пальпации** необходимо оценить состояние надключичных, шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, болезненность в различных отделах грудной клетки.

Для диагностики центрального РЛ огромное значение имеют правильно выполненные **аускультация и перкуссия** грудной клетки.

При всей схожести клинических проявлений центрального РЛ и воспалительных заболеваний **только при бронхообтурационном синдроме выявляется, так называемый, симптомокомплекс «немного легкого»**, который заключается в следующем:

- при полной обтурации бронха (обтурационный пневмонит, гиповентиляция, ателектаз) над пораженным участком легкого дыхание или резко ослаблено, или не выслушивается вообще;
- над пораженным участком легкого отсутствуют влажные и сухие хрипы, характерные для пневмонии и ряда других легочных заболеваний;

- при неполной обтурации бронха (вентильный стеноз, гиповентиляция) над соответствующим участком легкого можно выслушать в конце вдоха и выдоха характерные запаздывающие свистящие хрипы (воздух с трудом проходит через суженный просвет бронха);
- при обтурации бронха голосовое дрожание в проекции пораженного участка легкого будет резко ослаблено по сравнению с противоположной стороной;
- перкуторно над пораженным участком легкого при опухолевой обтурации чаще будет коробочный звук (эмфизема вследствие вентильного стеноза) или обычный легочный звук, при пневмонии – чаще укорочение звука;
- локальный грубый шум трения плевры может указывать на наличие канцероматоза плевры.

Указанные симптомы являются следствием обтурации бронха и отсутствия движения воздуха в бронхах пораженного участка легкого дистальнее опухоли. Поэтому наличие хотя-бы одного из симптомов, указывающих на нарушение бронхиальной проходимости, является основанием для бронхологического исследования. Рентгеновское исследование в подобных случаях следует считать недостаточным, а отсутствие видимых изменений на рентгенограммах не исключает эндобронхиальной патологии.

При перкуссии грудной клетки можно выявить коробочный звук (эмфизема) или укорочение звука при уплотнении легочной ткани, наличии пристеночно расположенной опухоли и свободной жидкости.

В тех случаях, когда в плевральной полости есть свободная жидкость решить вопрос – дышит легкое или нет – можно с помощью простого приема – больного необходимо уложить на здоровый бок, жидкость переместится к средостению и дыхание по подмышечной линии станет выслушиваться. Если же бронх обтурирован, то дыхание не будет выслушиваться и на боку.

Инструментальные исследования

Наиболее простым и доступным методом исследования при РЛ является **рентгенография легких**, обязательно в двух проекциях, для того чтобы выявить патологические образования скрытые за тенью сердца или куполами диафрагмы. Известны случаи когда только по прямой рентгенограмме за опухоль легкого принимались новообразования расположенные в молочной железе или мягких тканях грудной стенки.

Наиболее эффективным рентгеновское исследование является при периферических и перибронхиальных опухолях и позволяет выявить новообразования диаметром от 5-10 мм. Периферический узловой рак в начальных стадиях чаще имеет неправильную – округлую или полигональную форму с короткими тяжами (спикулами) по периферии, уходящими в легочную ткань.

Менее информативно рентгеновское исследование при эндобронхиальном центральном раке, когда опухоль располагается в просвете бронха и не видна на его фоне. В подобных случаях обтурация бронха выявляется по косвенным признакам, свидетельствующим о нарушении вентиляции части легкого: гиповентиляция, ателектаз, смещение тени средостения в больную сторону, высокое стояние купола диафрагмы с пораженной стороны, симптом Гольцхнехт-Якобсона – смещение тени средостения на глубоком вдохе в больную сторону. В начальных стадиях центрального РЛ, при первых признаках обтурационного пневмонита, рентгенологические симптомы чаще всего отсутствуют и ориентироваться на них в диагностике заболевания нельзя.

Рентгеновская томография помогает уточнить распространенность процесса и, в ряде случаев, дает возможность выявить деформацию, сужение или обрыв(культю) крупных бронхов, наличие перибронхиальной опухоли и увеличенных лимфатических узлов в корне легкого и средостении.

Компьютерная томография гораздо более информативна и позволяет точно определить локализацию процесса, вовлечение соседних структур, распространение процесса на грудную стенку и средостение, выявить наличие увеличенных лимфоузлов в средостении. Внутривенное контрастирование позволяет визуализировать лимфатические узлы и сосудистые структуры средостения, уточнить особенности васкуляризации опухоли. Чувствительность КТ при НМРЛ составляет 57%, специфичность – 82%.

Несмотря на это, следует иметь в виду, что возможности рентгеновских методов исследования ограничены и могут оцениваться только в комплексе с данными других методов обследования. Поэтому на основании только рентгеновского исследования нельзя судить о характере процесса (доброкачественный, злокачественный) и принимать решение о невозможности хирургического лечения.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) дает возможность оценить распространение опухоли на окружающие структуры, особенно инвазию крупных сосудов, мягких тканей, тел позвонков. **МРТ** может рассматриваться как альтернатива КТ при непереносимости йодсодержащих контрастных препаратов.

Позитронно-эмиссионная томография(ПЭТ), современный метод исследования, превосходит КТ в оценке характера поражения медиастинальных лимфоузлов, но не имеет особых преимуществ при оценке распространенности опухоли, кроме случаев вовлечения в опухолевый процесс плевры, при котором чувствительность ПЭТ достигает 89%, специфичность – 94%. ПЭТ позволяет диагностировать опухолевую инвазию грудной стенки и средостения, дифференцировать воспалительные и опухолевые изменения.

Бронхологическое исследование – бронхоскопия является обязательным методом в диагностике РЛ. Бронхоскопия позволяет выявить даже начальные формы эндобронхиального рака и верифицировать диагноз с помощью щеточной или щипцевой биопсии и исследования промывных вод бронхов. Эндоскопическое исследование необходимо выполнять всем больным с подозрением на РЛ, при наличии кашля, признаков бронхиальной обструкции, а тем более – при кровохаркании. Флюоресцентная бронхоскопия с использованием гематопорфирина, избирательно накапливающегося в опухоли, повышает эффективность ранней диагностики эндобронхиального рака. **Чрезбронхиальная пункционная биопсия** выполняется для морфологической верификации поражения медиастинальных лимфатических узлов, однако информативность метода невелика в связи с большим количеством ложноотрицательных результатов при оценке N_2 (до 30%).

Эндоскопическая пищеводная и эндобронхиальная сонография применяются для оценки состояния различных групп медиастинальных лимфатических узлов и для их тонкоигольной биопсии. Оба метода отличаются высокой чувствительностью (89 – 93%) и специфичностью (94 – 100%).

Трансторакальная пункционная биопсия применяется для диагностики периферических новообразований, расположенных в периферических отделах легких. Пункция выполняется под рентгеновским или УЗИ контролем с местной анестезией. При аспирационной биопсии материал исследуется цитологически, при трепан-биопсии – гистологически. Из наиболее серьезных осложнений метода следует отметить кровохарканье, пневмоторакс и воздушную эмболию. При развитии воздушной эмболии во время исследования необходимо немедленно придать больному горизонтальное положение с опущенной головой. Для своевременной диагностики пневмоторакса необходим аускультативный, а при необходимости и рентгеновский, контроль в течение 3 – 4 часов после исследования.

Плевральная пункция с последующим цитологическим исследованием применяется при наличии гидроторакса и является обязательной даже при минимальном количестве свободной или осумкованной жидкости в плевральной полости. Пункция выполняется в проекции скопления жидкости, под местной анестезией, по верхнему краю нижележащего ребра. Полученная жидкость исследуется на наличие опухолевых клеток, микобактерий туберкулеза, дрожжевых грибов, определяется наличие форменных элементов крови и содержание белка. После исследования необходимо наблюдение за пациентом в течение 2 часов с целью своевременной диагностики пневмоторакса.

Медиастиноскопия выполняется в условиях операционной под общим обезболиванием. Через разрез в яремной вырезке в средостение про-

водится медиастиноскоп, через который под визуальным контролем выполняется биопсия медиастинальных лимфатических узлов. Исследование показано для верификации метастатического поражения медиастинальных, паратрахеальных и бифуркационных лимфоузлов (N₂).

Торакоскопия (видеоторакоскопия) также выполняется в условиях операционной под общим обезболиванием. Через введенный в плевральную полость торакоскоп тщательно осматриваются легкое и плевра, выполняется биопсия подозрительных участков плевры, легкого и лимфоузлов.

Из других инструментальных методов исследования в диагностике рака легкого применяются **трансбронхиальная пункция** лимфатических узлов (во время бронхоскопии), **биопсия** надключичных лимфоузлов, **радиоизотопное сканирование скелета** (для выявления костных метастазов), **цитологическое исследование мокроты**.

Исследование существующих на сегодняшний день опухолевых маркеров применительно к раку легкого не эффективно и диагностической ценности пока не имеет.

Стандартная схема обследования больного с подозрением на рак легкого выглядит следующим образом.

Периферический рак:

- рентгенография легких в 2-х проекциях;
- компьютерная (рентгеновская) томография для определения распространенности и стадирования процесса;
- морфологическая верификация (тонкоигольная трансторакальная пункция, цитологическое исследование мокроты, биопсия при бронхоскопии);
- бронхоскопия.

Центральный рак:

- рентгенография легких в 2-х проекциях;
- фибробронхоскопия с биопсией;
- морфологическая верификация;
- компьютерная томография.

Раннее и своевременное выявление рака легкого

Основная причина поздней диагностики РЛ – неэффективная работа общей лечебной сети и, прежде всего, многочисленные врачебные ошибки тактического и диагностического плана.

Наряду с отсутствием онкологической настороженности большую отрицательную роль играют незнание врачами клинических проявлений различных форм РЛ и неполное обследование больных.

Прежде всего, всем больным (особенно старше 45 лет), обратившимся к врачу по поводу «легочных жалоб» и гипертермии необходимо выполнение

рентгеновского исследования легких в 2-х проекциях. При этом важно, чтобы рентгенолог проводил исследование целенаправленно с учетом клиники заболевания и данных физикального исследования (аускультация, перкуссия).

При наличии даже косвенных симптомов центрального рака (кашель, кровохарканье, ослабление дыхания или голосового дрожания, признаки нарушения вентиляции) – необходимо эндоскопическое исследование.

Выявление патологического образования на рентгенограммах – основание для направления больного в специализированное онкоторакальное отделение. Грубой тактической ошибкой следует считать направление больных с подозрением на РЛ в пульмонологические или противотуберкулезные стационары, а тем более, назначение любых видов терапии до консультации онколога и установления точного диагноза.

Динамическое наблюдение в подобных случаях также совершенно недопустимо, так как на фоне отсутствия видимых изменений со стороны опухоли, процесс метастазирования продолжается, не сопровождаясь никакими клиническими проявлениями и изменением состояния больного. Кроме того, рентгенологически трудно уловить небольшое увеличение опухоли (следует помнить, что при увеличении линейных размеров округлого образования в 1,2 раза его объем удваивается!).

Поэтому очень важно, чтобы решение о тактике обследования больного с подозрением на РЛ принималось совместно с онкоторакальным хирургом. Исходя из этого, следует признать целесообразным направление больных с подозрением на рак легкого сразу на консультацию в специализированное онкоторакальное отделение, минуя все промежуточные этапы. В первую очередь это касается пациентов с минимальными клиническими проявлениями, потенциально подлежащих хирургическому лечению.

В целом раннее выявление РЛ на сегодняшний день представляет сложную в организационном плане задачу.

Несмотря на то, что для выявления периферических опухолей достаточно эффективной является флюорография в 2-х проекциях, ежегодное обследование всех возрастных групп населения старше 45 лет практически нерентабельно. Более приемлема тактика выборочного скрининга с ежегодным обследованием контингентов групп риска; о которых уже упоминалось.

Что касается центрального РЛ протекающего без выраженной рентгенологической симптоматики, то во всех случаях, когда имеются даже косвенные признаки наличия эндобронхиальной опухоли необходима бронхоскопия как ведущий метод исследования.

Критерием полноты обследования больного с подозрением на РЛ является абсолютно достоверный вывод о наличии или отсутствии опухоли.

Лечение рака легкого

Результаты лечения РЛ на сегодняшний день следует признать неудовлетворительными. Показатели 5-летней выживаемости больных за последние 20 лет практически не изменились и составляют в Европе для мужчин – 7%, для женщин – 12%, несколько выше средние показатели выживаемости в США – 14%. Это объясняется, прежде всего, высоким метастатическим потенциалом РЛ, а также тем, что более 75% больных поступают на лечение с распространенным опухолевым процессом.

Основным методом лечения РЛ остается хирургический, хотя его эффективность оставляет желать лучшего, так как 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения колеблется в пределах 30-35% и, по существу так же не изменилась на протяжении последних 20 – 30 лет. При этом потенциально операбельными оказываются не более 10 – 20% больных немелкоклеточным раком легкого и только 70 – 80% из их числа удается выполнить радикальные операции. В специализированных онкоторакальных клиниках послеоперационная летальность не превышает 2-3%.

В связи с высокой частотой лимфогенного метастазирования РЛ и необходимостью удаления регионарных лимфатических узлов в хирургии опухолей легкого применяются операции в объеме удаления доли легкого (*лобэктомия*), двух долей справа (*билобэктомия*) и полное удаление легкого (*пульмонэктомия*).

Техника торакальных операций к настоящему времени достаточно отработана и базируется на следующих принципах:

- раздельная обработка элементов корня легкого;
- ипсилатеральная лимфодиссекция;
- хирургическая профилактика несостоятельности бронхиальной культи.

Радикальная операция при РЛ, согласно современным представлениям, предполагает полную ипсилатеральную (на стороне поражения) лимфодиссекцию с удалением медиастинальной клетчатки и лимфатических коллекторов: удаляются корневые, паратрахеальные (в том числе бифуркационные) и медиастинальные лимфоузлы.

Исследования последних лет показывают, что радикальные операции с расширенной лимфодиссекцией при опухолях $T_{1-3} N_{1-2} M_0$ позволяют улучшить отдаленные результаты хирургического лечения РЛ на 10 – 20%. Поэтому в настоящее время в ряде стран продолжается изучение эффективности субтотальной билатеральной лимфаденэктомии при РЛ, когда из срединного (чрезгрудинного доступа) удаляются паратрахеальные, средостенные и надключичные (N_{1-3}) лимфоузлы с обеих сторон.

Наряду с этим, в хирургии РЛ получили признание бронхопластические операции, направленные на максимально возможное сохранение легочной паренхимы, разумеется при условии соблюдения всех принципов радикализма.

Паллиативные операции (при наличии отдаленных лимфо – или гематогенных метастазов) считаются при РЛ малооправданными, так как практически не продлевают жизнь больным.

В то же время, вполне обоснованными являются малоинвазивные симптоматические вмешательства, направленные на восстановление бронхиальной проходимости, ликвидацию гидроторакса или болевого синдрома. Подобные вмешательства, не продлевая жизнь больным, позволяют значительно улучшить ее качество.

Результаты хирургического лечения РЛ прямо зависят от стадии процесса и, в первую очередь, от наличия лимфогенных метастазов.

При $T_{1-2}N_0M_0$ пятилетняя выживаемость достигает 50-70%, при $T_{1-2}N_1M_0$ – 30-50%, при $T_{1-3}N_{1-2}M_0$ – 25-35%. Считается, что все больные, не подлежащие радикальному хирургическому лечению погибают в течение года с момента установления диагноза.

В связи с тем, что около 85% больных РЛ оказываются неоперабельными проблема консервативного лечения этого заболевания остается актуальной.

Химиотерапия вообще считается малоэффективной при РЛ, но применяется достаточно широко в качестве компонента комбинированного лечения, а также для купирования осложнений опухолевого процесса (обтурационный пневмонит, плеврит, синдром сдавления верхней полой вены) и улучшения качества жизни.

Наиболее выраженный эффект после химиотерапии отмечается при мелкоклеточном РЛ, вплоть до выраженной регрессии опухоли и метастазов. Однако ремиссия, при мелкоклеточном раке, как правило, непродолжительна и гарантировать стойкий эффект лечения невозможно.

Все остальные морфологические формы РЛ, объединенные в группу так называемого немелкоклеточного РЛ (НМЛР), гораздо менее чувствительны к химиотерапии, эффективность которой в этой группе не превышает 30-35%.

В химиотерапии РЛ применяется несколько десятков различных препаратов и множество схем полихимиотерапии на основе их сочетания. Системная полихимиотерапия применяется в метастатических стадиях заболевания (N+), после выполнения хирургического вмешательства (адьювантная) или при неоперабельном раке.

При неоперабельном опухолевом процессе предполагается проведение 6 курсов терапии при наличии эффекта от лечения, или 4 курсов в случаях,

когда достигнута только стабилизация процесса. Дальнейшее прогрессирование заболевания является показанием для перехода с первой линии химиотерапии на вторую.

В последнее время все большее внимание уделяется предоперационной (индукционной) полихимиотерапии, которая показана в тех случаях когда имеются признаки метастатического поражения медиастинальных лимфузлов или распространения опухоли на окружающие ткани и органы (стадии IIB – IIIA). Предоперационная полихимиотерапия предполагает проведение 2 – 3 курсов лечения до достижения максимального эффекта, после чего выполняется радикальная операция. Наблюдения показывают что подобная тактика лечения при местнораспространенном раке ($T_{2-3}N_{1-2}$) позволяет значительно уменьшить количество местных рецидивов и улучшает результаты выживаемости.

Наиболее распространенные химиопрепараты для лечения РЛ: цисплатин, гемцитабин, этопозид, винорельбин, доцетаксел, митотакс, иринотекан, топотекан, митоксантрон, митомицин С, циклофосфан, метотрексат, ифосфамид, блеомицин, винкристин, винбластин, доксорубицин, а также их аналоги и производные. В настоящее время принято считать наиболее эффективными и стандартными платиносодежащие схемы химиотерапии в виде дуплетов (цисплатин – гемцитабин, цисплатин – винорельбин, цисплатин – этопозид, цисплатин – доцетаксел, карбоплатин – паклитаксел). Включение в схему третьего препарата незначительно повышает эффективность лечения, но приводит к существенному увеличению токсичности.

Несмотря на то, что, по общему мнению, современная химиотерапия практически не продлевает жизнь больным, ее применение оправдано с целью ликвидации осложнений заболевания, повышения резектабельности и улучшения качества жизни больных.

В ряде клиник продолжаются исследования по применению регионарной и эндолимфатической химиотерапии. Результаты исследований проведенных в Ростовском НИИ онкологии (Россия) и Донецком противоопухолевом центре подтвердили эффективность аутолимфотерапии и эндолимфатической химиотерапии в лечении рака легкого. Продолжается изучение эффективности регионарной химиотерапии центрального рака легкого, путем введения препаратов в систему внутренней грудной артерии.

Кроме того, ежегодно появляются новые, более эффективные химиопрепараты и их сочетания, разрабатываются методы потенцирования действия препаратов, поэтому химиотерапия РЛ является перспективным направлением лечения этого заболевания.

Лучевая терапия давно применяется в лечении РЛ как в плане комбинированной терапии, так и в качестве самостоятельного метода лечения.

Лучевая терапия по радикальной программе проводится в дозе не менее 60 грей, в качестве альтернативы хирургическому лечению при его невозможности. Паллиативная лучевая терапия направлена на уменьшение выраженности клинических проявлений распространенного неоперабельного рака и в сочетании с химиотерапией позволяет более успешно купировать осложнения РЛ. В последние годы изучаются способы повышения эффективности лучевой терапии за счет применения высокодозных источников энергии или препаратов – радиомодификаторов, повышающих чувствительность опухолевой ткани к ионизирующему излучению.

Интенсивное облучение применяется в ряде клиник перед операцией в неоадьювантном режиме – с целью повышения абластичности предстоящей операции, однако эффективность подобной терапии достоверно не доказана. Послеоперационная (адьювантная) лучевая терапия в комбинации с химиотерапией в стадиях N+ подтвердила свою эффективность в рандомизированных исследованиях и позволяет достоверно увеличить выживаемость больных после радикальных операций.

Особенно высока эффективность лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга.

Дальнейшее совершенствование методов лучевой терапии рака легкого позволяет считать этот метод консервативной терапии весьма перспективным. Разрабатываются методики интраоперационной и эндобронхиальной лучевой терапии.

Стандартные схемы лечения немелкоклеточного рака легкого можно представить следующим образом:

$T_x N_0 M_0$ (наличие опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов при отсутствии видимой опухоли) – показано динамическое наблюдение с регулярными (два раза в год) эндоскопическими и рентгеновскими (спиральная КТ) исследованиями.

Стадия 0 ($T_{is} N_0 M_0$) – неинвазивная карцинома, хирургическое вмешательство в минимальном объеме: сегментэктомия или лобэктомия, допустима физическая деструкция опухоли (лазерная, криогенная, термическая), при отказе от операции возможно эндобронхиальная лучевая терапия (брахитерапия).

Стадия IA – IB ($T_{1-2} N_0 M_0$) – стандартным считается хирургическое лечение в объеме лобэктомии или пневмонэктомии с лимфодиссекцией. Уменьшение объема операции не оправдано, так как в этих стадиях у 30% больных выявляются метастазы в регионарные лимфоузлы.

Стадия IIA – IIB ($T_{1-2} N_1 M_0, T_3 N_0 M_0$) – стандартным является хирургическое лечение в объеме лобэктомии или пневмонэктомии с расширен-

ной медиастинальной лимфодиссекцией. Обосновано применение бронхопластических операций выполняемых в соответствии с принципами радикализма. При выявлении регионарных метастазов и в случае недифференцированного рака, целесообразно проведение послеоперационной (адьювантной) химио – лучевой терапии.

Стадия IIIA ($T_1 N_2 M_0$, $T_3 N_{1-2} M_0$) – основным методом лечения является хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии или пневмонэктомии с расширенной медиастинальной лимфодиссекцией, оправдано применение расширенных и комбинированных операций. В настоящее время стандартом лечения в этой стадии является предоперационная (неoadьювантная) полихимиотерапия, которая дает возможность создать более благоприятные условия для выполнения радикальной операции. В послеоперационном периоде необходимо проведение адьювантной химио – лучевой терапии.

Стадии IIIB – IV ($T_{1-4} N_3 M_0$, $T_{1-4} N_{1-3} M_1$) – при распространенном РЛ применяются химиотерапия, лучевая терапия или химио-лучевое лечение.

Хирургическая реабилитация больных раком легкого заключается в выборе адекватного объема операции, обеспечивающего радикализм и максимально возможное сохранение функционирующей легочной ткани.

После резекции легкого больные быстро адаптируются в послеоперационном периоде и впоследствии восстанавливают свою трудоспособность.

Полное удаление легкого, особенно правого, неизбежно приводит к снижению трудоспособности больных, однако качество их жизни остается достаточно удовлетворительным при некотором ограничении физической нагрузки.

В заключение следует сказать, что перспективы улучшения результатов лечения связаны, прежде всего с дальнейшим

Совершенствованием организационных и технических методов ранней диагностики заболеваний и повышении эффективности методов комбинированной терапии. Современный уровень развития хирургии РЛ позволяет в ранних стадиях ($T_{1-2} N_{0-1} M_0$) обеспечить 5-летнюю выживаемость до 60,0-70,0% и гарантировать высокое качество жизни больных.

Профилактика рака легкого

Методы профилактики РЛ известны и в достаточной степени подтвердили свою эффективность. Они направлены на устранение влияния основных факторов вызывающих заболевание:

- борьба с курением;
- защита работающих от воздействия профессиональных факторов;
- очищение воздушной среды путем ликвидации вредных производств и производственных процессов.

Активная борьба с курением и профессиональными факторами является вполне реальной и в перспективе через несколько десятилетий может привести к снижению заболеваемости в 2 – 3 раза. Особенно актуальной является борьба с курением в молодом возрасте, разъяснение пагубности этой вредной привычки, создание общественного мнения о постыдности этого пристрастия. Эффективной мерой является запрещение курения во всех общественных местах.