

УДК: 616.24-006.036-07-085

Б.В. Радионов, И.А. Калабуха, О.В. Хмель, Н.С. Опанасенко, Л.В. Кучугура-Кучеренко, В.Т. Гейнц, И.В. Лискина, Ю.Ф. Савенков

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Термин "рак легкого" объединяет различные по морфогенезу, клиническим проявлениям, прогнозу и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли.

Статистически достоверный рост заболеваемости раком легкого практически во всех индустриально развитых и развивающихся странах мира в последние два десятилетия выдвигает эту проблему на одно из первых мест в перечне наиболее тяжелых заболеваний бронхолегочной системы и полиорганной онкологии.

Рак легкого среди всех выявленных больных с онкопатологией составляет около 12 %.

Современные взгляды на развитие рака легкого идентичны с общими теориями канцерогенеза. Общепризнано, что в развитии рака легкого ведущую роль имеет ряд факторов риска. Среди основных: генетические, модифицирующие (курение, загрязнение окружающей среды) и эндогенные факторы (возраст старше 45 лет, хронические легочные заболевания (пневмония, туберкулез, бронхит, постпневмонические фиброзы, пороки развития легких и др.)).

Рак легкого относится к новообразованиям с высоким уровнем летальности. Последние данные наблюдаемой и относительной выживаемости в рамках европейского исследования, проведенного под эгидой Международной ассоциации исследований рака (МАИР) показали, что в большинстве стран однолетняя выживаемость составляет 20-30 % [7]. К сожалению, в имеющихся обзорах по выживаемости отсутствуют данные, учитывающие распределение больных по стадиям, специфику возрастного распределения больных.

В настоящее время общепринято подразделять многообразные виды рака легкого по трем основным классификациям: клинико-анатомической, патоморфологической и стадиям заболевания (I-IV).

КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЛЕГКОГО

А. Центральный рак легкого

- Эндобронхиальный
- Перибронхиальный узловый
- Разветвленный

В. Периферический рак легкого

- Узловой
- Пневмониеподобный (бронхиолоальвеолярный)

- Рак верхушки легкого (синдром Панкоста)

С. Атипичический рак легкого

- Медиастинальный
- Милиарный канцероматоз
- Прочие

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (1981 г.)

А. Дисплазия/карцинома in situ

В. Плоскоклеточный рак (30 %)

С. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) (18,2 %):

- Овсяноклеточный рак
- Промежуточно-клеточный рак
- Комбинированный овсяноклеточный рак

Д. Аденокарцинома (30,7 %):

- Ацинарная аденокарцинома
- Папиллярная аденокарцинома

- Бронхиолоальвеолярный рак
- Солидный рак с образованием муцина
- Е. Крупноклеточный рак (9,4 %):
- Гигантоклеточный рак (0,3 %)
- Светлоклеточный рак
- Г. Железисто-плоскоклеточный рак (1,5 %)
- Г. Карциноидные опухоли (1,0 %)
- Н. Рак бронхиальных желез:
- Мукоэпидермоидный рак (0,05 %)
- Аденокистозный рак (0,04 %)
- Другие

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЛЕГКОГО ПО СИСТЕМЕ TNM (1986 г.)

Первичная опухоль (T):

ТХ Первичная опухоль не может быть оценена или на присутствие первичной опухоли указывают злокачественные клетки в мокроте или бронхиальных смывах, но она не визуализована компьютерными методами или бронхоскопией

T₀ Нет свидетельств первичной опухоли

T_{is} Карцинома in situ

T₁ Опухоль 3 см или меньше в максимальном измерении, окруженная легочной или висцеральной плеврой, без бронхоскопического свидетельства проникновения ближе долевой бронха (т.е. не в главный бронх)

T₂ Опухоль более 3 см в максимальном измерении. Вовлекает главный бронх, расстояние от килы трахеи 2 см или более. Проникает в висцеральную плеву. Вызывает ателектаз или пневмонит всего легкого

T₃ Опухоль любого размера, которая проникает непосредственно в какой-либо из органов: грудную стенку (включая надключичные опухоли), диафрагму, медиастинальную плеву или перикард. Опухоль в главном бронхе на расстоянии менее 2 см от килы трахеи, но не распространяющаяся на трахею

T₄ Опухоль любого размера, которая проникает непосредственно в какой-либо из органов средостения: сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тело позвонка, киль трахеи; или опухоль со злокачественным плевральным выпотом или выпотом в перикард. Сателлитный узел (узлы) в доле, содержащей первичную опухоль.

Лимфатический узел (N):

N_x Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены

N₀ Нет метастазов в локальных лимфатических узлах

N₁ Метастазы в ипсилатеральных, перибронхиальных и/или ипсилатеральных лимфатических узлах корня легкого, включая непосредственное распространение опухоли на эти узлы

N₂ Метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или бифуркационных лимфатических узлах

N₃ Метастазы в контралатеральных медиастинальных, корневых, ипсилатеральных или контралатеральных лестнично-мышечных или надключичных лимфатических узлах

Отдаленные метастазы (M):

M_x Присутствие отдаленного метастаза не может быть установлено

M₀ Отдаленные метастазы отсутствуют

M₁ Отдаленный метастаз

НОВАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СТАДИЙ РАКА ЛЕГКОГО (1997 г.)

Стадия 0 Tis

Стадия IA T1,N0,M0

Стадия IB T2,N0,M0

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_{1-3}, N_2, M_0 T_3, N_1, M_0
Стадия IIIB*	T_4 , любое N , M_0
Стадия IV	Любое T , любое N , M_1

В связи с возможной различной хирургической тактикой выделяют 4 подгруппы стадии IIIB:

- 1) стадия IIIB, N_3 ;
- 2) стадия IIIB, T_4 ;

T_4 -1 прорастание трахеи, карины, верхней полой вены, левого предсердия (потенциально резектабельные поражения);

T_4 -2 прорастание позвоночника, пищевода, злокачественный плевральный выпот (хирургия не показана);

- 3) стадия IIIB, T_4+N_3 ;
- 4) стадия IIIB, T_4 плевральный выпот.

Основными гистологическими типами рака легких являются аденокарцинома, плоскоклеточный, крупноклеточный и мелкоклеточный рак легкого [14]. Последний выделяется в отдельную группу вследствие ряда биологических особенностей течения и иных подходов к лечебной тактике [3]. Остальные типы рака объединяются в группу с общим названием "немелкоклеточный рак легкого" (НМРЛ).

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО **ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ** **Центрального рака легкого:**

- I. Общеклиническое исследование.
- II. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки:

1. Стандартная рентгенография в двух проекциях (прямой и боковой);

2. Томо-, зонография:

- а) в прямой проекции в срезе бифуркации трахеи (оценка состояния просвета трахеи, главных и промежуточного бронхов, а также основных групп внутригрудных лимфатических узлов);

- б) в косых проекциях (получение изображения просветов верхнедолевых бронхов и их сегментарных ветвей);

- в) в боковой проекции (получение изображения просвета промежуточного, нижнедолевых и среднедолевого бронхов).

- III. Цитологическое исследование (5-6 анализов) мокроты.

- IV. Бронхологическое исследование с взятием материала для морфологического (цитологического и (или) гистологического) исследования.

Периферического рака легкого:

- I. Общеклиническое исследование.

- II. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки:

1. Рентгенографию в двух проекциях (прямой и боковой).

2. Томо-, зонография:

- а) стандартная в прямой проекции в срезе бифуркации трахеи (оценка состояния основных групп внутригрудных лимфатических узлов);

- б) прицельная в прямой и боковой проекциях (в срезе патологического очага).

- III. Трансторакальная пункция опухоли.

- IV. Бронхологическое исследование с взятием материала для морфологического исследования.

Перечисленные методы обычно дают возможность поставить диагноз рака легкого и морфологически его подтвердить. Для уточняющей диагностики, т. е. определения истинной распространенности опухолевого процесса, необходимо применение по показаниям дополнительных методов диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Компьютерная томография и (или) магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, головного мозга и органов ниже диафрагмы.

2. Ультразвуковое исследование грудной клетки и брюшной полости.

3. Ангиопневмография.

4. Радионуклидные методы:

- а) сканирование костей;

- б) сканирование головного мозга.

5. Хирургические методы:

- а) пункция надключичных лимфатических узлов или их биопсия;

- б) медиастиноскопия;

- в) парастернальная медиастиномия;

- г) лапароскопия или диагностическая лапаротомия;

- д) торакоскопическое исследование;

- е) диагностическая торакотомия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Целью системы стадирования является разделение пациентов по анатомическим подгруппам, которые могут использоваться для облегчения составления прогноза заболевания и определения лечебной тактики [см. Международную классификацию TNM и стадийного группирования, которые были одобрены Американским комитетом по раку (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC) в 1996 г.] [12].

В последнее время в классификацию внесены некоторые изменения. Наиболее значимыми из них представляются следующие. Категория непроникающих опухолей определена как "рак in situ" (Tis) и относится к стадии 0. T_3 определены как опухоли, которые захватывают соседние внелегочные анатомические структуры (грудную стенку, диафрагму, перикард), но хирургически операбельны при соответствии определенным критериям. Например, опухоли верхней легочной борозды, которые не захватывают тел позвонков, относят к T_3 .

Стадия I теперь разделена на стадию IA ($T_1N_0M_0$) и IB ($T_2N_0M_0$). Следует заметить, что больные со стадией $T_1N_0M_0$ теперь относятся к стадии IIA, а стадия IIB включает в себя $T_2N_1M_0$ и $T_3N_1M_0$. $T_3N_1M_0$ перешла из стадии IIIA в IIB в связи с лучшими показателями выживаемости. Стадия IV включает больных с отдаленными метастазами (M_1), однако разделительная линия для надключичных (N_3) и цервикальных (M_1) узлов нечеткая. Общим правилом является, что при наличии сомнения пациент должен быть отнесен к стадии с лучшим прогнозом.

Клиническое стадирование "сTNM" основывается на диагностической информации, полученной при обследовании пациента до начала лечения. Патологическое или послеоперационное стадирование "pTNM" является более точным, так как добавляются морфологические данные, полученные во время операции. Важной причиной необходимости тщательного и правильного установления стадии болезни у больных НМРЛ является последующее изучение результатов различных методов лечения и других исследуемых показателей.

Таким образом, проведение подобного обследования обязательно для всех больных с подозрением или клинически установленным диагнозом НМРЛ, так как позволяет, с одной стороны, определить степень распространения опухоли, а с другой, оценить функциональные возможности пациента и тем самым выбрать оптимальную для него тактику лечения. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), объединяющий плоскоклеточный или эпидермоидный рак, аденокарциному, крупноклеточный рак и некоторые, более редкие формы, такие как аденосквамозный, недифференцированный и бронхиолоальвеолярный рак, составляет около 75 % всех раков легкого. Учитывая то обстоятельство, что более половины больных НМРЛ уже неоперабельны в момент установления диагноза, либо в связи с местнораспространенным процессом, либо в связи с наличием отдаленных метастазов, очевидна актуальность разработки методов консервативной терапии этой формы рака, до 80-х годов считавшейся нечувствительной к химиотерапии. В наше время лекарственная терапия НМРЛ — один из наиболее динамично развивающихся разделов клинической химиотерапии опухолевых заболеваний. Если до 80-х годов возможности химиотерапии НМРЛ были настолько ограничены, что использование ее не имело практического значения, то с введением в практику производных платины и разработкой платиносодержащих режимов комбинированной химиотерапии появились реальные основания для включения химиотерапии в систему лечения больных НМРЛ.

ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Последние три десятилетия ознаменовались значительным продвижением торакальных хирургов и онкологов в вопросах оперативного лечения рака легкого.

Сегодня достаточно подробно разработаны показания и противопоказания к операциям, вопросы выбора оптимальных объемов резекций, предоперационной подготовки, профилактики и лечения интра- и послеоперационных осложнений.

Вместе с тем, показатели резектабельности, послеоперационной летальности, ближайших и отдаленных результатов операций остаются в центре внимания и требуют постоянно усовершенствования.

По обобщенным данным отечественных и зарубежных специалистов, резектабельность при хирургическом лечении рака легкого остается в пределах 20 % по отношению ко всем заболевшим раком легкого. Подлежит изучению правомерность частичных резекций при раке легкого T1N0M0. Данные исследователей по эффективности этих операций существенно различаются; в среднем, 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 30–50 %.

Так же разноречивы мнения по поводу выполнения так называемых расширенных резекций при раке легкого. Их выполнение при распространенном раке (III стадия) с выходом процесса за пределы легкого, поражением лимфоузлов средостения, вовлечением магистральных сосудов и органов средостения, хотя и улучшает качество жизни в ближайшем послеоперационном периоде, но чревато значительным процентом послеоперационных осложнений.

Определяя показания к оперативному вмешательству, нередко хирурги устанавливают не столько радикальность операции, сколько возможность ее выполнения в конкретном случае. Поэтому важнейшей отправной точкой при принятии решения об операции является оценка противопоказаний к хирургическому лечению.

Безусловно, исходно оценивают отсутствие противопоказаний, определяемых сопутствующей патологией. Противопоказания, обусловленные собственно раковым процессом, подразделяют на абсолютные и относительные.

К абсолютным противопоказаниям относят: наличие множественных отдаленных метастазов, прорастание опухоли в магистральные сосуды и органы средостения, обширное распространение опухоли на трахею и бронхи противоположного легкого, опухолевые выпоты.

Относительные противопоказания: поражение дистальной части главного бронха, распространение опухоли на верхнюю стенку главного бронха, но без ригидности трахеобронхиального угла, сдавление и деформация долевых бронхов лимфоузлами извне.

Существует мнение, что выпотной плеврит на стороне поражения не должен служить противопоказанием к операции, если, по клиническим данным, сохраняется функционально удовлетворительная стабильность.

Основным критерием эффективности хирургического лечения больных раком легкого является продолжительность жизни — 5-летняя выживаемость. Совокупная статистика данных многочисленных авторов показывает, что, несмотря на совершенствование хирургического метода, этот срок переживает не более 20–30 % радикально оперированных больных и заметной тенденции к улучшению этих результатов не наблюдается. Общеизвестно, что основными факторами, влияющими на продолжительность жизни, являются распространенность и гистологическая структура опухоли.

Пробные вмешательства выполняются у 9,8 % больных. Резектабельность составляет 90,2 %. Преимущественно это радикальные и, значительно реже, — паллиативные операции.

Резекции легкого преобладают над пневмонэктомиями. Большей частью были выполнены типичные радикальные операции.

Различные осложнения регистрируются у 26,4 % больных. Из них 55,9 % можно расценить как "нехирургические", а 44,1 % осложнений — "хирургические". "Нехирургические"

осложнения представлены в основном пневмонией и различными сердечно-сосудистыми нарушениями.

К хирургическим осложнениям в первую очередь относится недостаточность швов бронха (НШБ), выявленная у 3,6 % больных из перенесших пневмонэктомию или лобэктомию. После выполнения пневмонэктомии частота НШБ составила 6,5 %, а после лобэктомии — 1,2 %. Следует отметить, что объем операции (типичная или расширенная) достоверно не влияет на частоту НШБ. К наиболее тяжелым "хирургическим" осложнениям относятся также кровотечения, развившиеся у 2,1 % из больных. Частота кровотечений после удаления легкого и его резекции была практически одинаковой: 2,2 % и 2,4 %, соответственно. Эмпиема плевры без НШБ, обусловленная интраоперационным инфицированием раны, наблюдается у 1,6 % больных. Ранний фиброторакс после проведенной пневмонэктомии развился у 8,9 % больных. Причиной подавляющего количества "хирургических" послеоперационных осложнений являются технические погрешности в выполнении оперативного вмешательства. Отражением общего возросшего уровня хирургии рака легких является снижение послеоперационной летальности с 7,8 % в 1979 г. до 4,1 % в 1995 г. Снижение послеоперационной летальности наблюдается как при выполнении пневмонэктомий с 10,8 до 6,9 %, так и при резекции легкого с 4,6 до 2,5 %. Одним из самых спорных, с онкологической точки зрения, остается вопрос о расширенных и комбинированных операциях. Термины "типичная", "расширенная" и "комбинированная" операции при раке легкого отражают сложившиеся в настоящее время представления об объеме хирургического вмешательства.

Типичной считается пневмон- или лобэктомию, которая сопровождается удалением корневых, верхних и нижних (бифуркационных) трахеобронхиальных лимфоузлов с окружающей клетчаткой. Во всех случаях расширенных границ операции за указанные пределы следует говорить о расширенных или комбинированных вмешательствах. В группе расширенных операций справедливо выделяются "расширенные по принципиальным соображениям", когда полная медиастинальная лимфодиссекция выполняется при отсутствии данных за метастатическое поражение лимфоузлов, и "вынужденно расширенные вмешательства", когда производят удаление метастатически измененных лимфоузлов средостения.

Комбинированные операции включают в себя, кроме удаления легкого, резекцию вовлеченного в опухолевый процесс соседнего органа (перикарда, грудной стенки, диафрагмы, блуждающего или диафрагмального нерва, режы верхней полой вены, предсердия, пищевода, легочной артерии). Следует отметить, что интраоперационная оценка прорастания опухоли в соседние структуры зачастую трудна. Выраженный воспалительный или спаечный процесс часто макроскопически принимается за истинную опухолевую инвазию или создает условия, при которых технически невозможно выполнить операцию без резекции подлежащего органа. Последующее прицельное гистологическое исследование участков сращения опухоли с прилегающими соседними органами чрезвычайно важно для оценки распространенности опухолевого процесса.

Часто распространенность опухоли (или принципиальная позиция хирурга) заставляет совмещать расширенные и комбинированные операции. Анатомо-функциональной основой расширенных операций являются современные представления о внутригрудной лимфодинамике. Они подробно изложены в работах Д.А. Жданова (1946, 1952), А.Л. Ротенберга (1955), М.С. Спирина с соавт. (1961), А.А. Тюриной (1963), Н. Ronviere (1932). Классической работой по данному вопросу считается монография И. С. Колесникова с соавт., (1975) "Оперативные вмешательства при раке легкого".

Знание путей лимфооттока в зависимости от локализации первичной опухоли помогает предсказать пути лимфогенного метастазирования. Согласно Международной анатомической классификации (1980), лимфатические узлы легкого и средостения подразделены на группы, которым соответствуют этапы регионарного метастазирования:

1) пульмональные лимфоузлы вдоль сегментарных бронхов — являются первым этапом регионарного метастазирования;

2) бронхопульмональные лимфоузлы — находятся вдоль долевых бронхов — это второй этап метастазирования;

3) лимфоузлы, локализующиеся вдоль главных бронхов и окололегочных сосудов, верхние и нижние трахеобронхиальные лимфатические узлы, а также узлы, расположенные у нижней стенки непарной вены, — третий этап регионарного метастазирования;

4) паратрахеальные, превенозные, предаортокаротидные, преперикардальные и паразофагеальные лимфоузлы — четвертый этап метастазирования.

В целом, отражая закономерность и последовательность лимфогенного метастазирования, эта классификация не полностью учитывает многообразие процессов метастазирования. Кроме анатомических вариантов лимфооттока, возможно "повреждение" регионарных лимфатических коллекторов при ранее перенесенных или сопутствующих воспалительных заболеваниях, в частности, при туберкулезе. В этих случаях метастазы, минуя первоначальные группы лимфоузлов, сразу же могут поражать последующие этапы. Все это в каждом конкретном случае представляет трудности при интраоперационной оценке распространенности опухоли.

Поэтому справедливо мнение, основанное на данных анатомических и клинических исследований, что наиболее обоснованным является стремление максимально удалить все группы лимфатических узлов средостения на стороне пораженного опухолью легкого.

Комбинированные и расширенно-комбинированные операции также выполняются в силу необходимости из-за большой распространенности опухолевого процесса. Обобщенный анализ результатов хирургического лечения этой группы показал, что в целом они малоудовлетворительны — менее трети (28,3 %) больных переживают три года и единичные (8,3 %) живут более 5 лет. Однако даже эти скромные результаты значительно лучше получаемых при консервативном лечении больных с аналогичной стадией заболевания.

Возможно, что резервы улучшения 3- и 5-летней выживаемости лежат на пути широкого использования комбинированных методов лечения немелкоклеточного рака легкого.

ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

Введение в практику ряда новых противоопухолевых препаратов, таких как винорельбин, таксаны, гемцитабин, ингибиторы топоизомеразы I, а также исследования 90-х годов по неоадьювантной химиотерапии и комбинации химиотерапии с лучевой терапией, принципиально изменили представления о роли химиотерапии в лечении больных НМРЛ. Реальным стало использование этого метода не только в поздних стадиях заболевания при диссеминации процесса, но и на более ранних этапах в качестве одного из компонентов комплексного лечения НМРЛ. Наконец, в самые последние годы на основе трансляционных исследований по переносу в клинику результатов изучения молекулярно-биологических особенностей рака легкого наметились перспективы принципиально новых возможностей терапии этой формы рака.

ХИМИОТЕРАПИЯ

РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ НМРЛ

Классические цитостатики, использовавшиеся до 80-х годов, не обладали выраженной активностью при НМРЛ. В 80-е годы в практику вошли производные платины (цисплатин и несколько позже карбоплатин). Несмотря на относительно невысокую противоопухолевую активность этих препаратов при использовании в качестве монокимиотерапии при НМРЛ, оказалось, что применение их в составе лекарственных комбинаций позволяет не только получить клинический эффект (обычно частичную ремиссию) у 25–30 % больных с распространенным НМРЛ, но и несколько увеличить их выживаемость. В рандомизированных исследованиях было доказано преимущество комбинированной химиотерапии с включением цисплатина или карбоплатина по сравнению с монокимиотерапией этими препаратами.

Наиболее часто для проведения химиотерапии НМРЛ использовали комбинацию цисплатина с этопозидом [2]. Медиана выживаемости больных распространенным НМРЛ, получающих комбинированную химиотерапию, до последнего времени составляла 6–8 мес и лишь 20–30 % больных живут более 1 года.

В 90-е годы в практику вошел ряд новых противоопухолевых препаратов, активных при НМРЛ, — Навельбин (винорельбин), таксаны — Таксол (паклитаксел) и Таксотер (доцетаксел), Гемзар (гемцитабин), ингибиторы топоизомеразы I-ириноктан и топотекан. Их противоопухолевая активность при НМРЛ в качестве 1-й и 2-й линии суммированы Н. Hansen [5]. Приводим его публикацию 1998 г., в которую дополнительно включены данные об активно изучающихся в последнее время в порядке I–III фазы при НМРЛ двух новых препаратах — оксалиплатине и новом антиметаболите МТА (multi-targeted antifolate — мультиферментный антифолат) — антифолиевом препарате, ингибирующем несколько энзимов (тимидилатсинтазу, дигидрофосатредуктазу и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу) [13].

Выраженная противоопухолевая активность винорельбина, таксанов и гемцитабина, обладающих оригинальным механизмом действия, послужила основанием к их интенсивному изучению при НМРЛ. Появилось множество публикаций по результатам клинического изучения этих препаратов в моно- или полихимиотерапии с сообщениями о впечатляющих результатах [7–10]. Однако современная объективная оценка результатов применения нового препарата подразумевает не только получение данных о его непосредственной эффективности (процент полных и частичных ремиссий), но и сведений о качестве жизни больных в процессе химиотерапии и влиянии последней на выживаемость.

Получение этих данных возможно при проведении больших мультицентровых рандомизированных исследований с тщательной статистической обработкой полученных результатов при учете распределения прогностических факторов в сравниваемых группах больных. Первым из новых препаратов в клинику вошел винкалкалоид винорельбин (Навельбин), который при клинических испытаниях по II фазе оказался эффективным именно при НМРЛ, и к настоящему времени для определенной группы больных, в частности, лиц пожилого возраста, является препаратом выбора в связи с его хорошей переносимостью.

В 1994 г. в рандомизированном исследовании W.F. Dunn и соавт. [9] показано преимущество комбинации цисплатина с винорельбином по сравнению с одним винорельбином и виндезином с цисплатином при НМРЛ. Комбинация винорельбина с цисплатином оказалась не только статистически достоверно более эффективной (30 % эффективности по сравнению с 14 % и 19 %), но и обеспечивала большую выживаемость (медиана выживаемости 40 недель по сравнению с 32 и 31 неделями) [11].

Особый интерес среди новых препаратов привлекают к себе таксаны, эффективность которых при НМРЛ составляет около 26 %. Появился ряд сообщений об эффективности комбинаций, содержащих таксаны, порядка 40–60 %. Как обычно, в рандомизированных исследованиях эти показатели оказались ниже.

В рандомизированном исследовании ECOG показано, что комбинация паклитаксела (Таксола) с цисплатином имеет преимущество перед стандартной комбинацией цисплатина с этопозидом.

Таксотер (доцетаксел) вошел в клиническую практику позже Таксола и соответственно менее изучен, но его противоопухолевая активность при НМРЛ доказана. В качестве I линии химиотерапии его эффективность при НМРЛ 24 % (19–32), в качестве II линии — 17 %.

На сегодняшний день можно считать доказанной эффективность при НМРЛ новых комбинаций Таксол — карбоплатин, Таксол — цисплатин, Навельбин — цисплатин, гемцитабин — цисплатин. Комбинация Таксотер — цисплатин еще проходит III фазу клинических испытаний. Однако вопрос о выборе оптимального режима остается открытым.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) представляет одну из наиболее сложных проблем в клинической онкологии. Прежде всего, это связано с особенностями этой опухоли:

- НМРЛ занимает первое место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований;
- в 70 % случаев НМРЛ выявляется при значительном местно-регионарном распространении (IIIB стадия) и наличии отдалённых метастазов;
- НМРЛ малочувствителен к существующим стандартным методам лечения.

С морфологической точки зрения, НМРЛ представляет собой неоднородную группу, включающую аденокарциному, плоскоклеточный и недифференцированный раки (крупноклеточный, смешанноклеточный, бронхоальвеолярный). Они объединяются в одну группу НМРЛ в связи с отсутствием принципиальной разницы в особенностях течения, прогнозе и лечении. Прогноз у больных НМРЛ в значительной степени определяет стадия заболевания, с увеличением которой показатели 5-летней выживаемости существенно снижаются: I стадия — 65 %; II стадия — 40 %; IIIA стадия — 19 %; IIIB стадия — 5 %; IV стадия — 2 %.

Другими прогностическими факторами у этой категории больных являются возраст, общее состояние, сопутствующая патология [1]. Поэтому для определения лечебной тактики у больных НМРЛ решающими являются:

- размер первичной опухоли и степень её распространения;
- возраст и общее состояние пациента.

Единственным радикальным методом лечения НМРЛ остаётся хирургический, при этом эффективным он может быть только у больных с ранними (начальными) стадиями заболевания. Возможность применения этого метода ограничена тем, что большинство больных НМРЛ к моменту установления диагноза уже имеют распространённый процесс. Это связано, в первую очередь, с особенностями естественной истории роста опухоли, а также отсутствием эффективных программ раннего выявления. Таким образом, по данным разных авторов, операбельными являются только 10–30 % больных. Однако даже у радикально оперированных пациентов результаты лечения вряд ли можно считать удовлетворительными. Пятилетняя выживаемость в этой группе, несмотря на постоянное совершенствование оперативной техники, колеблется в пределах 25–30 %, не имея заметной тенденции к повышению в течение последних лет [5]. Причина в том, что многие пациенты к моменту установления диагноза уже имеют отдалённые микрометастазы, не выявляемые с помощью существ-

ующих сегодня диагностических методов. Поэтому хирургическое лечение больных НМРЛ должно рационально сочетаться, а при наличии показаний быть заменено лучевым и/или системным лекарственным лечением.

Лучевая терапия при НМРЛ может носить радикальный (в суммарной дозе облучения не менее 60 Гр) и паллиативный характер. Применение радикальной лучевой терапии является альтернативой хирургическому лечению у больных НМРЛ I — IIIA стадии, которым операция противопоказана в силу объективных причин (возраст, общее состояние, сопутствующая патология). Роль паллиативной лучевой терапии сводится к облегчению клинических проявлений опухолевого роста. Использование лучевой терапии как с неоадьювантной, так и с адьювантной целями является предметом клинических исследований. Последний мета-анализ 9 рандомизированных исследований [3,7] показал, что адьювантная лучевая терапия существенно не влияет на показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости у больных НМРЛ I и II стадии. Целесообразность использования химиотерапии в лечении НМРЛ до недавнего времени являлась предметом дискуссий. Причина в низкой чувствительности опухолевых клеток к цитостатикам, что объясняется высокой экспрессией гена множественной лекарственной резистентности. Однако внедрение в клиническую практику препаратов платины (цисплатин, карбоплатин), этопозида, таксанов, винкалкалоидов, гемцитабина, иринотекана изменили возможности лекарственного воздействия при лечении как местнораспространённых, так и диссеминированных форм НМРЛ. В последнее время активно изучаются возможности неоадьювантной химиотерапии. Её задачами являются:

- уменьшение размеров первичной опухоли;
- элиминация микрометастазов;
- повышение резектабельности.

Основой химиотерапии при НМРЛ являются препараты платины (цисплатин, карбоплатин). На сегодняшний день стандартной считается комбинация цисплатина с винорельбином или паклитаксела с карбоплатином (последняя широко используется в США) [4]. Возможно также проведение как монокимиотерапии (винорельбин, гемцитабин), так и других режимов полихимиотерапии (VC, CAV, CAP и др.).

Таким образом, стандартными методами лечения больных НМРЛ сегодня являются:

- хирургический;
- лучевой (по радикальным или паллиативным программам);
- лекарственный (неоадьювантная или паллиативная химиотерапия).

В основу данной публикации положены стандарты Clinical Practice Guidelines, разработанные Национальным институтом рака (NCI) США в 1999 г.

УДК: 616.24-02:575.113

Н.Г. Горovenko

СПАДКОВО ОБУМОВЛЕНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ: ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Роль спадкових факторів у розвитку захворювань дихальної системи неоднозначна. Так, існує група власне спадкових хвороб, причиною виникнення яких є порушення генетичної інформації на рівні хромосом і генів, а одним з проявів — патологія респіраторної системи. Друга група — це хвороби зі спадковою схильністю, в розвитку яких мають значення наявність комплексу певних генів у взаємодії з факторами середовища. До другої групи належать хронічні неспецифічні захворювання легень, туберкульоз, більша частина ізольованих вроджених вад розвитку легень та бронхів, тощо.

Серед спадкових хвороб, що мають в клінічній характеристиці патологію дихальної системи, розрізняють хромосомні і моногенні. При **хромосомних захворюваннях**, викликаних змінами нормального (46) числа хромосом (геномні мутації) та їх структурними перебудовами (хромосомні мутації), внаслідок порушення генетичного балансу виникають множинні вади розвитку різних органів і систем, в тому числі і дихальної. Так, гіпоплазія легень має місце при синдромі Патау (трисомія 13), синдромі Едвардса (трисомія 18), синдромі Дауна (трисомія 21), особливості будови гортані — при синдромі Лежена або "крику кішки" (делеція 5p-), тощо. Підтвердження діагнозу хромосомної патології здійснюється за допомогою