

ГЛАВА VII

РАК ЛЕГЕНІ

Професор Попович О.Ю.

Вступ

Рак легенів є одним з найрозповсюдженіших пухлинних захворювань людини. З початку 80-х років минулого століття рак легенів у більшості промислово розвинених країн світу посідає перше місце в структурі онкозахворювання населення. Зростає і смертність від раку легенів: з 4,5 мільйонів жителів Землі, що помирають щороку від раку, понад 1,2 мільйона щорічно припадає на злоякісні новоутворення легень. За останні роки (2002–2005) у світі щорічно реєструється 1,04 – 1,2 мільйона нових випадків раку легенів, що складає 12-13% від загальної кількості злоякісних новоутворень. Понад 60% захворілих припадає на розвинені країни.

Значно частіше рак легенів уражає чоловіків, 6 : 1 – таке співвідношення чоловіків і жінок. По суті, на сьогодні кожен 20 -ий чоловік у світі помирає від раку легенів. Однак захворюваність жіночого населення набуває тенденції до збільшення і за останні 40 років практично подвоїлась.

Пік захворюваності припадає на старші вікові групи і досягає у чоловіків, яким більше 70 років, близько 400,00 на 100 000, а у жінок – 50-60 на 100 000. Середній вік хворих 60-65 років.

Найвищі рівні захворюваності у світі спостерігаються серед чорношкірого населення США (99,1 – чоловіки, 38,5 – жінки), в Новій Зеландії (відповідно 99,7 і 72,9) і Шотландії (79,8 і 33,7).

Високі показники захворюваності чоловічого населення в Італії (Трієст) – 85,7; Словаччині – 79,1; Росії – 69,8. Помірні показники відзначаються серед чоловічого населення Північної Європи (24,0 – 34,0), Бразилії (28,6) та Ізраїлю (28,0). Мінімальні показники для осіб обох статей реєструються в Малі й Уганді (4,2 – 5,3 чоловіки, 0,4 – 1,5 жінки).

Порівняно високі показники захворюваності жіночого населення зафіксовано у Великобританії, Данії, Ісландії, Гонконгу та Сингапурі (23,0 – 31,0).

Україна належить до держав з високим рівнем захворюваності на рак легенів (чоловічого – 77,6; жіночого – 13,8 на 100000). Найвищі показники (40 – 60) відзначаються в регіонах з розвинутою металургійною і видобувною промисловістю: Кіровоградська, Дніпропетровська, Запорізька, Донецька, Одеська, Полтавська і Харківська області.

Деяко нижчий рівень захворюваності у західних областях: Прикарпатті і Закарпатті.

В Донецькій області з 1994 року рівень захворюваності чоловічого населення знизився з 100,1 до 87,6, а жіночого – з 15,9 до 15,5. Оскільки це відбулося на фоні суттєвого зменшення середньої тривалості життя населення, однозначна оцінка такого положення поки що передчасна. Щорічно в Донецькій області фіксуються близько 2,5 тисяч первинних хворих на рак легенів, що складає близько 20% від загальної кількості хворих з цієї патологією, виявлених в Україні.

Етіологія

Рак легенів, як рідкісне на той час захворювання, був описаний ще у 16 – му столітті у гірників Саксонії під назвою «злаякісна лихоманка». Вже у наш час вдалося встановити, що однією з імовірних причин захворювання могла бути висока кількість радіоактивного газу – радону в повітрі шахтних виробок.

Невпинне зростання захворюваності на рак легенів протягом усього 20 – го сторіччя свідчить про наявність діючих факторів, які викликають захворювання. Серед них найбільш значущими вважаються: паління тютюну, професійні шкідливості, забруднення атмосферного повітря хімічними канцерогенами і радіоактивними речовинами, підвищений рівень радіації. При цьому сумарна роль паління і професійних факторів значно вища, ніж вплив забруднення повітряного середовища.

Паління є основною причиною виникнення хімічно індукованого раку легенів. Численними дослідженнями доведено, що рак легенів вірогідно частіше виникає у курців, 75 – 86% пухлин легенів у чоловіків і до 45 – 60% - у жінок спричинені саме палінням тютюну. Ризик смерті від раку легенів при тривалому палінні зростає в середньому в 10 разів. Тривалість паління є провідним фактором ризику розвитку раку легенів. Особливо небезпечне паління у віці до 20 років.

Аерозоль тютюнового диму містить понад 3800 хімічних компонентів, з яких декілька десятків є канцерогенами (поліароматичні вуглеводні, нітросполуки), які викликають розвиток не лише раку легенів, але й злаякісних пухлин шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи.

Не менш небезпечне і так зване «пасивне паління», оскільки курець вдихує лише 15% тютюнового диму, а 85% розсіюється в повітрі приміщень, згубно впливаючи на присутніх. Агенція з захисту навколиш-

нього середовища США вважає, що пасивне паління є причиною 3000 випадків захворювання на рак легенів у США щорічно. У зв'язку з цим можна лише схвалювати жорсткі заходи щодо заборони паління в усіх громадських місцях, які вживаються останнім часом в багатьох країнах. Вже відзначено вірогідне зниження рівня захворюваності в тих країнах, де ведеться активна боротьба з палінням і заборонено палити у громадських місцях.

Професійні фактори є другою за значущістю причиною раку легенів (від 4 до 40% випадків). Підвищена захворюваність відзначається у працівників металургійної, алюмінієвої, газової, гірничо-видобувної, текстильної, взуттєвої, шкіряної, картонної промисловості, шахтарів, металургів і зварників.

Встановлено етіологічний зв'язок раку легенів з такими професійними факторами: солі миш'яку, хрому та нікелю, радон та продукти його розпаду, гірничий газ, видобуток гематиту. Особливу увагу необхідно звернути на професії, пов'язані з видобуванням та використанням азбесту, застосування якого з року в рік зростає.

Третя глобальна причина виникнення раку легенів – забруднення повітря хімічними і радіоактивними канцерогенами. Не випадково захворюваність населення промислових регіонів значно вища, ніж сільськогосподарських. Має значення і поєднання антропогенних та природних факторів; в безвітряну погоду концентрація шкідливих сполук у повітрі міст зростає в сотні разів, а димові шлейфи з високих труб промислових підприємств розповсюджуються на десятки кілометрів, «накриваючи» величезні простори.

Серед хімічних канцерогенів, які викликають розвиток раку легені, можна назвати азбест, бензпірен, миш'як, нікель, хром, селен, кобальт, кадмій, берилій та інші.

Важлива роль у виникненні раку легені відводиться радіоактивним канцерогенам (гази, пил). Установлено, що накопичення радіонуклідів у тканинах легені неминуче призводить до пригнічення функції природних кілерів та пухлинної трансформації клітин. Тому фактор інгаляційного впливу радіоактивних аерозолів необхідно розглядати як одну з можливих причин виникнення раку легені.

На сьогодні встановлено, що у виникненні центрального раку легенів, який розвивається у великих бронхах, основна роль належить канцерогенним факторам, що містяться у вдихуваному повітрі. При периферично-

му раку основним, мабуть, є гематогенний або лімфогенний шлях потрапляння канцерогенів у легені.

Що стосується хронічних запальних захворювань легенів, то погляди на їх роль у виникненні злоякісних новоутворень легенів іноді прямо протилежні. Не заглиблюючись в деталі дискусії, треба визнати більш доцільну точку зору, згідно з якою різні хронічні захворювання легенів, у тому числі професійні і туберкульоз, у ряді випадків збільшують ризик виникнення пухлини, створюючи той несприятливий фон, на тлі якого відбувається пухлинна трансформація.

Вплив спадкового фактора у виникненні раку легенів можна вважати доведеним, однак з цим пов'язано виникнення лише 3-5% пухлин. Між тим, при наявності в родині злоякісної пухлини ризик виникнення новоутворень у прямих родичів в 3 рази вищий, а при наявності подібних захворювань у 2-3 предків імовірність розвитку раку зростає ще більше. Пухлини, зумовлені спадковими факторами, як правило, виникають у молодому віці і протікають дуже агресивно.

Усі фактори ризику виникнення раку легенів можна об'єднати у дві групи:

– генетичні фактори: первинна множинність пухлин, три і більше випадки захворювання на рак у прямих родичів;

– модифікуючі фактори:

а) екзогенні – паління, забруднення навколишнього середовища, професійні шкідливості;

б) ендогенні – хронічні захворювання легенів, вік понад 45 років.

На підставі цього можна сформувати такі групи підвищеного ризику розвитку раку легенів:

– чоловіки та жінки старші за 45 років, які багато або довго палять;

– особи, які довго страждають на хронічні захворювання бронхо-легеневої системи;

– особи, які працюють із застосуванням азбесту, солей кольорових і тяжких металів, джерел радіоактивного випромінювання та інших професійних шкідливостей;

– пацієнти з обтяженою спадковістю.

Патогенез раку легені

Найчастіше злоякісна пухлина розвивається у слизовій бронхів різного калібру і по суті є бронхокарциномою.

Малігнізація нормальної клітковини є наслідком багатоступінчастого процесу генетичних порушень.

Генетичні порушення в клітинах НДРЛ

Ген	Білок, що кодується, та його функція	Характер генетичних порушень	Частота порушень %
ERBB1	Тирозинкіназний рецептор EGF	Гіперекспресія	>50
ERBB2 (HER2/neu)	p185 тирозинкіназний рецептор	Ампліфікація	25-30
RAS	Ras переносник сигналу	Мутація	20-30
MYC	Мус транскрипції, регулює клітинний цикл та активність теломери	Гіперекспресія Ампліфікація	50
PRAD1	Циклін D1 в комплексі з циклінзалежною кіназою 4 стимулює перехід клітини із стану G0 у фазу G1 клітинного розподілу	Гіперекспресія Ампліфікація	47
RB	pRb – контролює вхід у S-фазу, регулюючи активність фактора транскрипції E2F	Мутація	25
CDKN2	p16 ^{NK4} – інгібітор комплексу циклін D1 і циклінзалежної кінази 4, попереджає початок клітинної проліферації	Мутація	10-40
p53	p53 – транскрипційний фактор, регулює клітинний цикл і апоптоз, контролює цілісність геному	Мутація	50

В патогенезі і прогресії раку легені важливу роль відіграють механізми паракринної та аутокринної стимуляції. При аутокринній стимуляції пухлинні клітини продукують фактори росту, які змушують їх безперервно ділитись, так, наприклад, при недрібноклітинному раку легені (НДКРЛ) можуть виділятися: епідермальний фактор росту (EGF), нейрорегулін, інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), фактор росту гепатоцитів (HGF). Усі ці фактори вступають у взаємодію з відповідними рецепторами на поверхні пухлинної клітини. Молекули - переносники сигналу передають сигнал факторам транскрипції, які ініціюють синтез білків, стимулюючих клітинну проліферацію.

Сукупність генів пухлинної клітини можна розділити на дві групи: онкогени, відповідальні за проліферацію клітини, і метастазування та гени-супресори, гальмуючі процеси проліферації, стимулюючі диференціювання клітини та апоптоз. Пухлинна клітина, в силу низки причин (мутації, неправильний обмін хромосомами і генетичною інформацією), містить дефектну гене-

тичну інформацію, наслідком чого є активація онкогенів, стимулюючих процеси клітинного поділу, пухлинного росту і метастазування. У той же час, пригнічується діяльність генів-супресорів, котрі перешкоджають безконтрольній клітинній проліферації.

При НДКРЛ виявлено також різні генетичні порушення процесів передачі внутрішньоклітинного сигналу, зокрема:

- пухлинні клітини експресують значно більше число рецепторів епідермального фактора росту, ніж нормальні клітини епітелію бронхів, особливо при плоскоклітинному раку;;

- при аденокарциномі відзначається підвищений вміст на мембрані пухлинної клітини рецептора - p185 і підвищена експресія гена erbB2 (HER2/neu), кодуючого цей рецептор (вказані змінення прямо пов'язані з низьким виживанням і можуть бути маркером лікарської резистентності пухлини);

- у 20-30% хворих є точкова мутація гена RAS, в результаті якої активується білок Ras, стимулюючий клітинну проліферацію (мутація гена Ras є наслідком впливу нітрозамінів тютюнового диму);

- у 50% хворих з контрлатеральним раком відзначається гіперекспресія або ампліфікація гена MYC, що призводить до стимуляції процесів проліферації пухлинної клітини.

На сьогодні доведено, що складний процес виникнення пухлини в слизовій бронха продовжується 10-15 років і включає три основних етапи.

Перший етап - фаза ініціації, полягає у виникненні, під впливом дії канцерогенів латентних пухлинних клітин, які мають спадково закріплені структурні і функціональні порушення.

Другий етап – фаза промоції або злоякісної трансформації клітин під впливом повторних дій канцерогенів або неканцерогенних факторів (так званих промоторів канцерогенезу), які можуть бути екзогенного або ендогенного походження. В результаті клітини набувають основних рис злоякісної пухлини і здатності до нестримного поділу..

Третій етап – пухлинна прогресія, в ході якої спрощується структура і функція окремих пухлинних клітин, а сама пухлина стає більш злоякісною і набуває здатності до інвазії оточуючих тканин та метастазування.

У розвитку пухлини виділяють, так би мовити, латентний період - час від початку дії канцерогенів до появи діагностованої пухлини. Цей умовний період може тривати від 10 до 17 років, залежно від інтенсивності поділу пухлинних клітин, що визначає її злоякісність.

В середньому, для розвитку пухлини діаметром 1-2 мм необхідно близько 20 подвоєнь пухлинної маси, при цьому пухлина подібних розмірів містить вже близько 1 мільйона пухлинних клітин в кубічному міліметрі.

Встановлено, що в половині випадків раку легені пухлина зростає до 1 см в діаметрі (1 мільярд пухлинних клітин) протягом 7 і більше років.

Морфологічні зміни слизової бронхів у процесі канцерогенезу полягають спочатку в розвитку запальних і гіперпластичних процесів, які, у свою чергу, призводять до метаплазії епітелію з подальшою атиповою дисплазією. Пусковим моментом морфогенезу при центральному ендобронхіальному раку є пошкодження бронхіального епітелію, в результаті чого канцерогени починають впливати безпосередньо на базальні клітини, викликаючи базальноклітинну гіперплазію. На цьому фоні, згодом, під впливом тривалої дії канцерогенів, відбувається порушення клітинного диференціювання з розвитком плоскоклітинної метаплазії.

Периферичний рак легені у більшості випадків розвивається в осередках пневмосклерозу, які є наслідком пневмонії, інфаркту, туберкульозу.

В осередках плоскоклітинної метаплазії під впливом різних канцерогенних і неканцерогенних факторів розвивається дисплазія епітелію, на фоні якої згодом з'являється преінвазивна карцинома, котра поступово набуває здатності до інфільтруючого росту і метастазування.

Складний процес метастазування включає в себе відрив пухлинних клітин від основної пухлини, їх проникнення в отвір кровоносних і лімфатичних судин, циркуляцію у кровоносному руслі, вихід за межі судини і фіксацію в тканинах та органах. Розвиток метастазів визначається не тільки властивостями пухлинних клітин, але і станом імунної системи. Скоріш за все, не більше 1% циркулюючих у кровоносному руслі пухлинних клітин дають початок метастазам. Тим не менш, рак легені належить до пухлин з високим потенціалом лімфогенного і гематогенного метастазування.

Термін «рак легені» об'єднує різні за морфогенезом, клінічним проявом, прогнозом і результатами лікування епітеліальні пухлини. На сьогодні така різноманітність змушує розподіляти їх за трьома основними класифікаціями: клініко-анатомічною, патоморфологічною і за стадіями захворювання.

Морфологічна класифікація раку легені

Морфологічно на сьогодні виділяють такі основні варіанти пухлин легені.

Гістологічна класифікація пухлин легені, 1999р. (наведені форми, які зустрічаються найчастіше).

1. Доброякісні пухлини

1.1. Епітеліальні:

- Папіломи (контралатеральна, екзофітна, інвертована, змішана)
- Аденоми (альвеолярна, папілярна, типу слинної залози, муцинозна, плейоморфна), муцинозна цистаденома

2. М'якотканинні пухлини

- Фібозна пухлина
- Гемангіоендотеліома
- Хондрома

3. Змішані пухлини

- Гамартома
- Склерозуюча гемангіома
- Герміногенні пухлини (тимома)

4. Преінвазивні ураження:

- Плоскоклітинна дисплазія (рак in situ)
- Атипова аденоматозна гіперплазія
- Дифузна ідіопатична нейро-ендокринноклітинна гіперплазія

5. Злоякісні пухлини легень

5.1. Плоскоклітинний рак (30%)

- Папілярний
- Світлоклітинний
- Дрібноклітинний
- Базалоїдний

5.2. Дрібноклітинний рак легені (18,2%):

- Комбінований дрібноклітинний рак.

5.3. Аденокарцинома (30,7%):

- Ацинарна аденокарцинома
- Папілярна аденокарцинома
- Бронхіолоальвеолярний рак (немуцинозний, муцинозний, змішаний)
- Солідна аденокарцинома зі слизоутворенням
- Змішана аденокарцинома (диференційована фетальна, муциозна, муциозна цистаденокарцинома, персневидно-клітинна, контрлатеральна)

5.4. Великоклітинний рак (9,4%):

- Великоклітинний нейроендокринний рак
- Базалоїдний рак
- Світлоклітинний рак
- Лімфоепітеліальноподібний
- Світлоклітинний рак

5.5. Залозисто-плоскоклітинний рак (1,5%)

5.6. Рак з плейоморфними і саркоматозними елементами:

- Плейоморфний рак
- Веретенноклітинний рак
- Гігантоклітинний рак
- Карциносаркома
- Легенева бластома

5.7. Карциноїдні пухлини (1,0%)

- Типовий карциноїд
- Атиповий карциноїд

5.8. Рак бронхіальних залоз (типу слинної залози):

- Мукоепідермоїдний рак (0,05%)
- Аденокістозний рак (0,04%)

В практичній роботі для врахування «агресивності» пухлини класифікація доповнюється оцінкою ступеня диференціювання пухлини -високодиференційована (менш злоякісна) або низькодиференційована (більш злоякісна).

Частота гістологічних типів залежить від клініко-анатомічної форми пухлини. При центральному раку легені частіше зустрічається плоскоклітинний рак, при периферичному – аденокарцинома. У чоловіків частіше буває плоскоклітинний рак, аденокарцинома ж у жінок зустрічається в 4 рази частіше, ніж у чоловіків. Останнє, скоріш за все, є наслідком того, що причини виникнення раку легені у чоловіків та жінок відрізняються. Основними гістологічними типами раку легень є: плоскоклітинний рак, аденокарцинома, дрібноклітинний і великоклітинний рак.

Дрібноклітинний (ДРЛ) рак у зв'язку з його агресивністю, схильністю до раннього метастазування та іншими біологічними особливостями, які визначають специфіку лікування, виділений в окрему групу. Решта типів раку легені об'єднані в одну групу недрібноклітинного раку легені (НДРЛ). Це пояснюється тим, що на сьогоднішній час результати лікування різних гістологічних форм недрібноклітинного раку легені приблизно однакові і гістологічна структура поки що мало враховується під час визначення тактики лікування.

Для оцінки поширення пухлинного процесу застосовується Міжнародна класифікація раку легені за системою TNM.

Класифікація раку легені

Міжнародна класифікація за TNM (6-видання, 2002 рік)

T – первинна пухлина

T₀ – первинна пухлина не визначається

T_x – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини або пухлина визначається тільки шляхом виявлення злоякісних клітин у мокротинні чи змивах з бронхів і не візуалізується рентгенологічними методами та під час бронхоскопії.

T₁ – пухлина до 3 см в діаметрі, оточена легеневою тканиною, вісцеральною плеврою, при відсутності бронхоскопічних даних, які вказують на інфільтрацію головного бронха.

T₂ – пухлина, для якої характерна будь-яка з таких характеристик:

- більше 3 см в діаметрі;
- пухлина переходить на головний бронх на відстані понад 2 см від біфуркаційного кіля головних бронхів;

- інфільтрує вісцеральну плевру;
- супроводжується ателектазом сегмента, частки легені або обструктивною пневмонією, яка досягає кореня, але не захоплює всю легеню.

T_3 – пухлина будь-якого розміру, яка інфільтрує одну з таких анатомічних структур: грудну стінку, діафрагму, медіастинальну плевру або перикард, пухлина супроводжується ателектазом або обструктивною пневмонією легень, при бронхоскопії край пухлини переходить на головний бронх на відстані менше 2 см від біфуркаційного кіля головних бронхів.

T_4 – пухлина будь-якого розміру, яка інфільтрує одну з таких анатомічних

N – регіонарні лімфатичні узли

N_x – регіонарні лімфатичні узли не можуть бути оцінені;

N_0 – немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N_1 – ураження перибронхіальних і / або лімфатичних вузлів кореня легені та внутрішньолегеневих вузлів на боці ураження, включно з безпосереднім поширенням пухлини на лімфатичні узли;

N_2 – ураження одного або декількох лімфатичних вузлів середостіння з боку патології і/або біфуркаційних лімфатичних вузлів;

N_3 – ураження одного або декількох контрлатеральних лімфатичних вузлів середостіння, контрлатеральних вузлів кореня або переддрабинчастих, або надключичних лімфатичних вузлів з боку ураження, або з протилежного боку.

M – віддалені метастази

M_x – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів

M_0 – віддалені метастази не визначаються

M_1 – виявлені віддалені метастази, включаючи окремі узли в іншій частці легені з боку ураження або контрлатеральні.

Групування за стадіями

Occult carcinoma	T_x	N_0	M_0
Стадія 0	T_{is}	N_0	M_0
Стадія IA	T_1	N_0	M_0
Стадія IB	T_2	N_0	M_0
Стадія IIA	T_1	N_1	M_0
Стадія IIB	T_2 T_3	N_1 N_0	M_0 M_0
Стадія IIIA	T_1 T_2 T_3	N_2 N_2 N_{1-2}	M_0 M_0 M_0
Стадія IIIB	Будь-яка	N_3	M_0
Стадія IV	Будь-яка	Будь-яка N	M_1

Характерним для раку легені є лімфогенне метастазування. Згідно з Міжнародною анатомічною класифікацією (1980) лімфовузли легені та середостіння поділяються на групи, котрі відповідають етапам регіонарного метастазування:

1) пульмональні (внутрішньолегеневі) лімфовузли, розташовані уздовж сегментарних бронхів – перший етап метастазування;

2) бронхопульмональні лімфовузли, розташовані уздовж часткових бронхів і великих судин – другий етап метастазування;

3) лімфовузли, розташовані уздовж головних бронхів і навколо легеневих судин, верхні і нижні трахеобронхіальні – третій етап метастазування;

4) паратрахеальні, превенозні, параезофагеальні, парааортальні (тобто медіастинальні) лімфовузли – четвертий етап метастазування.

Крім того, необхідно брати до уваги особливості зонального лімфовідтоку. У лівій легені верхня зона відповідає верхній частині верхньої частки. Відтік лімфи з цієї зони спрямований у ліві паратрахеальні лімфовузли, які з'єднуються з передніми лівими медіастинальними вузлами та вузлами в зоні лівого поворотного нерва. Середня зона включає язичкові сегменти і верхню частину нижньої частки, лімфатичні судини цієї зони впадають у ліві і праві паратрахеальні, а також і біфуркаційні лімфовузли. Відтік лімфи від нижньої зони – базальних сегментів нижньої частки, спрямований у біфуркаційні лімфовузли.

Справа лімфовідтік з верхньої і середньої часток переважно спрямований у праві паратрахеальні лімфовузли, а з нижньої частки – в біфуркаційні.

Практично процес лімфогенного метастазування дуже варіабельний і в кожному випадку індивідуальний. Має значення блокування лімфатичних вузлів різними передіснуючими патологічними процесами, що призводить до дезорганізації лімфовідтоку. Крім того, слід мати на увазі, що у 15-25% хворих на рак легені виявляються так звані «плигаючі» метастази, котрі уражають наступний етап метастазування, минаючи попередній. Останнє є одним з основних аргументів прибічників виконання розширеної лімфаденектомії при раку легені.

Клініка раку легені

Клінічні прояви раку легені залежать від локалізації, форми росту пухлини і ступеня розповсюдження пухлинного процесу.

Прийнято виділяти три періоди протягом захворювання:

1. Біологічний період, час від виникнення пухлини до появи мінімальних рентгенологічних проявів;

2. Доклінічний період (безсимптомний перебіг захворювання) при наявності мінімальних рентгенологічних та ендоскопічних ознак пухлини;

3. Клінічний період.

Клініко-анатомічна класифікація раку легені

Найчастіше зустрічаються дві основні клінічні форми раку легені:

Центральний рак легені – пухлина, яка розвивається з великого (сегментарного, часткового, головного) бронха.

- Ендобронхіальний
- Перибронхіальний вузловий
- Розгалужений

Периферичний рак легені – пухлина, яка розвивається у слизовій дрібного і найдрібнішого бронха і росте у вигляді вузла, розташованого в периферичних відділах легені (вузловий рак).

- Пневмонієподібний (бронхіолоальвеолярний)
- Рак верхівки легені (рак Панкоста)

Атипові форми раку легені:

• Медіастинальна форма – характеризується масивним проростанням середостіння та ураженням медіастинальних лімфатичних вузлів, переважно з одного боку (часто супроводжується синдромом стиснення верхньої порожнистої вени).

• Кісткова форма пов'язана з розвитком великого раннього метастатичного ураження кісток і розвитком больового синдрому.

• Мозкова форма є наслідком метастатичного ураження головного мозку, що супроводжується розвитком неврологічної симптоматики.

Клінічні прояви раку легені можна умовно розділити на три групи:

- первинні (місцеві) симптоми, зумовлені самою пухлиною;
- вторинні, пов'язані з розвитком ускладнень, викликаних пухлинним ростом;
- загальні симптоми, причиною яких є вплив пухлини на організм.

Первинні симптоми або місцеві прояви раку легені, зумовлені власне пухлиною, найчастіші з них: кашель, кровохаркання, болі в грудях, субфебрилітет.

Кашель – найпоширеніший з ранніх симптомів раку легені, зустрічається у 80-90% хворих. Він здебільшого є наслідком подразнення стінки бронха зростаючою пухлиною і супутнім місцевим запальним процесом. Тому при ендобронхіальних пухлинах кашель виникає на ранніх стадіях захворювання, коли пухлина ще не виходить за межі бронхіальної стінки. При перибронхіальних і периферичних пухлинах кашель

з'являється пізніше, при стисненні або пророщенні бронха іззовні. Спочатку кашель непостійний, згодом він стає постійним, нестерпним, іноді приступоподібним. У курців та пацієнтів, котрі страждають на супутню патологію, в яких кашель спостерігався до виникнення пухлини, треба звернути увагу на змінення характеру кашлю, що пов'язано з розвитком злоякісної пухлини.

Кровохаркання, другий за частотою, але найважливіший симптом раку легені, зустрічається у 30-50% хворих. Саме кровохаркання в більшості випадків змушує пацієнта звернутись до лікаря. Причиною кровохаркання на ранніх стадіях раку легені є покриття виразками поверхні пухлини внаслідок розвитку запального процесу, тому кровохаркання, що надзвичайно важливо, може бути навіть при невеликих (1-2 мм) ендобронхіальних пухлинах. В таких випадках кровохаркання частіше буває епізодичним, іноді – одноразовим, у вигляді прожилок крові в мокротинні.

На стадіях значного поширення захворювання причиною кровохаркання частіше буває деструкція пухлини і виникаюча внаслідок цього кровотеча з судин пухлини або легені. Тому мокротиння у вигляді «малинового желе» - це, у більшості випадків, ознака розповсюдженого процесу.

Незважаючи на те, що кровохаркання зустрічається при багатьох захворюваннях, у разі його виникнення необхідно, у першу чергу, виключити рак легені з обов'язковим застосуванням ендоскопічного дослідження.

Болі в грудній клітці зустрічаються у 30-40% хворих на рак легені, в основному, при розповсюдженому пухлинному процесі. На ранніх стадіях раку легені болі практично не мають місця. Це пов'язано з тим, що больові відчуття виникають, головним чином, при пророщенні пухлиною парієтальної плеври, грудної стінки, трахеї, діафрагми, великих судин і нервових сплетінь.

Існує ряд специфічних больових симптомів:

- болі в надключичній зоні, іррадіювальні в руку – при раку верхівки легені (Панкоста), який проростає плечове нерве сплетіння;
- болі в кістках та суглобах (при синдромі П'єра-Марі Бамбергера);
- болі в кістках і хребті, зумовлені метастатичним процесом;
- головні болі при метастазах в головний мозок.

Субфебрильна температура може бути наслідком розвитку ателектазу або локального запального процесу в зоні ендобронхіальної пухлини.

Вторинні симптоми частіше є супутніми поширеного пухлинного процесу, найбільш часто спостерігаються: задишка, гіпертермія, слабкість, осиплість голосу, гідроторакс.

Задишка відзначається у 25-40% хворих на рак легені, головним чином, у разі центрального раку, що супроводжується обтурацією великого бронха. В ряді випадків задишка може носити рефлекторний характер або зумовлюватися гемодинамічними порушеннями. Виражена задишка у спокої або при фізичному навантаженні, як правило, свідчить про наявність задавненого пухлинного процесу або гідротораксу (плеврит).

Гіпертермія з підвищенням температури до 38 – 39 градусів частіше супроводжує обтураційні ускладнення при центральному раку (обтураційний пневмоніт, ателектаз) або є наслідком розвитку параканкрозного запального процесу. У деяких випадках підвищення температури обумовлене метастатичним процесом або загальним впливом пухлини на організм. У цих випадках протизапальна терапія виявляється неефективною. Підвищення температури може спостерігатися при розпаді периферичної пухлини з виникненням гнійної порожнини та рясним виділенням гнійного мокротиння як при абсцесі легені..

До вторинних симптомів належить і так званий «**синдром стиснення верхньої порожнистої вени**» (**кава-синдром**), який полягає у порушенні венозного відтоку від верхньої половини тулуба і голови внаслідок стиснення метастазами верхньої порожнистої вени. Синдром проявляється ціанозом, гіперемією і набряком шкіри голови та верхньої половини тулуба, розширенням шийних і підшкірних вен, появою мережі міжвенозних анастомозів на передній грудній стінці. Синдром верхньої порожнистої вени є ознакою неоперабельності пухлинного процесу. Як не дивно, але синдром верхньої порожнистої вени часто розцінюють як алергічну реакцію, дерматит і т.і., доти – доки не з'являться інші ознаки пухлинного процесу.

Осиплість голосу внаслідок ураження поворотного нерва і парезу гортані часто супроводжує розповсюджений пухлинний процес, іноді при цьому відзначається і поперхування їжею, особливо рідкою. Як правило, змінення голосу пояснюється «застудою», «ларингітом» і т.і., тим більше, що спочатку вони можуть бути скороминучими. Розв'язати сумніви може тільки ларингоскопія, при якій виявляється парез голосової зв'язки. Наявність симптому у більшості випадків свідчить про неоперабельність пухлини, однак іноді, особливо зліва, радикальна операція виявляється можливою.

Синдром Горнера (птоз, міоз, енофтальм) звертає на себе увагу звуженням очної щілини і є наслідком пухлинного стиснення симпатичного стовбура з протилежного боку.

Дисфагія при раку легені зустрічається значно рідше і буває викликана стисненням стравоходу збільшеними параезофагеальними вузлами. У разі пророщення пухлини легені у стравохід може утворитися **стравохідно-бронхіальна**

нориця, яка проявляється приступами кашлю під час їжі і пиття. Під час рентгеновського дослідження із застосуванням рідкого контрасту в подібних випадках відзначається потрапляння контрастної маси з стравоходу в дихальні шляхи.

Гідроторакс досить часто зустрічається при раку легені. Причини виникнення гідротораксу різні, від порушення відтоку лімфи – до канцероматозу плеври. Тому рідина може бути серозною, хильозною, геморагічною, гнійною. Масивний гідроторакс може супроводжуватися задишкою, кашлем, тахікардією.

Плеврит може бути і першим проявом раку легені. Слід мати на увазі, що міркувати про характер плевриту можна тільки після ретельного цитологічного дослідження ексудату, за відсутності пухлинних клітин в ексудаті правомірно ставити питання про можливість хірургічного лікування.

Серед загальних симптомів раку легені можна відзначити: слабкість, втомленість, погіршення апетиту, втрату ваги, зниження працездатності та інші прояви, котрі, як правило, супроводжують розповсюджений пухлинний процес і не зустрічаються на ранніх стадіях.

Паранеопластичні синдроми, пов'язані з раком легень

Під впливом злоякісної пухлини, секретуючої біологічно активні речовини, у ряді випадків виникають так звані **паранеопластичні синдроми**, які носять неспецифічний характер і, в ряді випадків, можуть навіть передувати розвитку клініки раку.

Клітини пухлини легені, які належать до APUD-клітин, можуть синтезувати біологічно активні речовини, які є причиною виникнення різних синдромів і симптомів. Пухлина синтезує низку гормонів: АКТГ, АДГ, ТТГ, МСГ, ПТГ, соматотропін, інсулін, глюкагон, пролактин, окситоцин. Паранеопластичні синдроми, наведені нижче, зустрічаються у 10-20% хворих на недрібноклітинний рак легені.

Клінічні прояви при раку легені залежать від трьох основних факторів:

1. Клініко-анатомічна форма захворювання.
2. Наявність і локалізація віддалених метастазів.
3. Системні порушення, зумовлені паранеопластичними синдромами.

Клініка периферичного раку легені

При периферичному раку легені на початкових стадіях, коли невелика пухлина розвивається субплеврально в периферичних відділах легені, протягом тривалого часу захворювання протікає безсимптомно і може бути виявлена тільки при рентгенологічному дослідженні. В міру росту пухлини та поширення на оточуючі структури з'являються відповідні симптоми: при

Паранеопластичні синдроми, пов'язані з раком легень

<p>Системні синдроми: Анорексія, кахексія, втрата маси тіла. Лихоманка. Ортостатична гіпотонія. Небактеріальний ендокардит. Дерматоміозит. Системний червоний вовчак.</p>	<p>Шкірні синдроми: Гіпертрихоз. Акрокератоз. Дерматоміозит. Гіпертрофічна легенева остеоартропатія. Герпетиформний кератит. Васкуліт.</p>
<p>Гематологічні синдроми: Анемія / поліцитемія. Гіперкоагуляція. Тромбоцитопенічна пурпура. Диспротейнемія (включаючи амілоїдоз). Лейкоцитоз / лейкомоїдна реакція. Еозинофіліоз.</p>	<p>Неврологічні синдроми: Периферична нейропатія. Міастенічний синдром ЛампертаІтона. Некротична мієлопатія. Церебральна енцефалопатія. Втрата зору. Вісцеральна нейропатія.</p>
<p>Ендокринні або метаболічні синдроми: Синдром Кушинга. Гіперкальціємія. Гіпонатріємія. Гіперглікемія. Гіпертензія. Акромегалія. Гіпертиреоїдизм. Гіперкальцитонінемія. Гінекомастія. Галакторея. Карциноїдний синдром. Гіпоглікемія. Гіпофосфатемія. Молочнокислий ацидоз. Гіпоурикемія. Гіперамілаземія.</p>	<p>Ниркові синдроми: Гломерулопатії. Тубулоінтерстиціальні порушення.</p>

стисненні або інфільтрації великого бронха – кашель, кровохаркання, задишка; при пророщенні парієтальної плеври та грудної стінки - помірні непостійні болі в грудях; при розпаді пухлини – підвищення температури і виділення кров'янисто-гнійного мокротиння.

Клініка пухлини верхівки легені (рак Панкоста)

При пухлинах верхівки легені, які швидко поширюються на грудну стінку, судини і нервові стовбури плечового сплетіння, часто спочатку з'являються болі у плечовому поясі, поступово розвивається іррадіація болю у верхню

кінцівку, міжлопаткову зону. Пізніше до симптомів приєднується м'язова слабкість в ураженій кінцівці і синдром Горнера (у разі втягнення в пухлинний процес нижніх шийних симпатичних гангліїв). На рентгенограмах пухлина виявляється у вигляді патологічної тіні, розташованої на верхівці легені.

Клініка пневмонієподібного раку легені

Пневмонієподібний периферичний рак легені відрізняється інфільтративним ростом пухлини, котра виникла на рівні найдрібніших бронхів та альвеол. Клінічна картина спочатку схожа з клінікою в'яло протікаючої пневмонії: кашель, підвищення температури, задишка, болі в грудній клітці, слабкість, нездужання. Рентгенологічно відзначається негомogeneous ущільнення легеневої тканини, без видимого пухлинного вузла.

Ендобронхіальний центральний рак росте в просвіті великого бронха, викликає його обтурацію і в більшості випадків супроводжується розвитком бронхообтураційного синдрому.

За такої форми раку легені пухлина розвивається на слизовій в просвіті великого бронха і вже на ранніх стадіях може супроводжуватись кашлем, кровохарканням, виділенням мокротиння. Це пов'язано з розвитком локального запального процесу у слизовій бронха навколо пухлини, що, як правило, спочатку не візуалізується на рентгенограмах на фоні щільної бронхіальної стінки і може бути виявлена тільки під час бронхоскопії. У разі неускладненого перебігу пухлинного процесу інші клінічні прояви раннього ендобронхіального раку будуть відсутні, і загальний стан хворого страждати не буде.

Більш виражена клініка починає розвиватись після повної обтурації бронха, ураженого пухлиною. Цей симптомокомплекс характерний для центрального раку легені і носить назву **бронхообтураційного синдрому**.

Обтурація бронха обумовлена двома основними факторами: це - пухлина, яка майже повністю перекриває просвіт бронха, і виникаючий під впливом різних причин набряк слизової бронха. Не випадково пухлинна обтурація бронха частіше відбувається в холодну пору року, коли зростає імовірність запального набряку слизової, зумовленого зовнішніми факторами (інфекція, переохолодження).

Після повної обтурації бронха починає розвиватися перша фаза бронхообтураційного синдрому – **рецидивуючий обтураційний пневмоніт**: посилюється (або з'являється) кашель; підвищується температура; виникає задишка (вираження якої залежить від калібру ураженого бронха); можуть мати місце болі в грудній клітці, загальне нездужання. Зазначені симптоми є наслідком запального процесу (по суті – це пневмонія) у вимкненій частині легені, який розвивається на фоні повної обтурації бронха.

На стадії *рецидивуючого обтураційного пневмоніту* більшість пацієнтів звертаються до лікаря зі скаргами на підвищення температури, кашель, задишку, болі в грудній клітці і лікуються з приводу «грипу», «респіраторних захворювань», «пневмонії» тощо. Описана клінічна картина відповідає будь-якому з цих захворювань, а звичайне рентгенівське дослідження, як правило, не виявляє патології, тому що пухлина, розташована ендобронхіально, на рентгенограмах не виявляється.

В результаті протизапальної терапії набряк слизової зменшується і прохідність бронха частково відновлюється – це забезпечує відновлення дренажної функції бронха і швидке купіювання запального процесу. Клінічні прояви ідуть на спад, нормалізується температура, зменшується задишка – хворий визнається одужаним.

Однак через деякий час неминуче настає повторна (рецидив) обтурація бронха з розвитком вже описаної клінічної картини. Подібні рецидиви обтураційного пневмоніту можуть розвиватися декілька разів, на протязі досить тривалого часу (5 – 12 місяців), поки не настане необоротна обтурація бронха.

Повній обтурації бронха передус не тривалий період (до 1-2 місяців), який називається фазою *вентильного стенозу*, коли повітря на вдиху (завдяки незначному розширенню просвіта бронха під час вдиху) проникає через звужений просвіт, але при видиху вже не може вийти знову назад. Це призводить до емфізематозного здуття ураженої частини легені.

Далі, на фоні повної обтурації бронха, залишене в ураженій частині легені повітря поступово розсмоктується, на зміну емфіземі приходить *гіповентиляція*, анатомічна частина легені (сегмент, частка) або вся легеня зменшується в обсязі і врешті-решт настає її *ателектаз* - фінальна стадія розвитку бронхообтураційного синдрому.

Рентгенологічні ознаки гіповентиляції та ателектазу різних відділів легені загальновідомі і в разі виявлення зразу ж виникає підозра на наявність центрального раку легені. Між тим, тривалість розвитку бронхо-обтураційного синдрому від першого епізоду обтурації бронха до формування ателектазу складає від декількох місяців до 1,5 року. За цей час багато хворих по декілька разів лікуються з приводу «повторних пневмоній», «загострень хронічного бронхіту», одержують протитуберкульозну терапію і, навіть встигають побувати в протитуберкульозному санаторії. Відомо, що 75% хворих на центральний рак легені до встановлення правильного діагнозу консультуються і лікуються в 2-3-х і більше лікувальних закладах. За цей час хвороба часто набуває розповсюдженого характеру. Тому надзвичайно актуальною залишається проблема ранньої діагностики центрального раку легені на початкових стадіях розвитку бронхообтураційного синдрому або до його початку.

Перибронхіальний (вузловий) центральний рак протікає з менш вираженою клінікою, обтурація бронха розвивається повільно і не завжди. Тому до розвитку обтурації бронха в клінічній картині переважає кашель, болі в грудній клітці, субфебрилітет.

Перибронхіальний розгалужений центральний рак характеризується розростанням пухлинної тканини навколо бронхів у вигляді інфільтрату, який включає паренхіму легені, перибронхіальну клітковину і зовнішню стінку бронха. Діагностика захворювання на початкових стадіях являє собою певні труднощі через відсутність рентгенологічних та ендоскопічних змінень. Клінічні прояви теж більше нагадують хронічний запальний процес, що супроводжується кашлем зі слизовим або слизово-гнійним мокротинням, болями в грудях, субфебрильною температурою.

Діагностика раку легені

Проблема своєчасної діагностики раку легені залишається невирішеною, до цього часу більш як у 2/3 хворих виявляють захворювання на стадіях поширення онкопроцесу, тому стійкого вилікування вдається домогтися лише у 5-8% хворих.

Діагностика раку легені включає два послідовних етапи:

1. Первинна діагностика з визначенням клініко-анатомічної форми захворювання, гістологічної структури і ступеня диференціювання пухлини.

2. Уточнююча діагностика спрямована на:

– визначення ступеня розповсюдження пухлини (стадіювання за системою TNM),

– оцінку загального стану пацієнта (функціональний стан органів дихання, сечовиведення та серцево-судинної системи, лабораторні дані);

– визначення показань і протипоказань до лікування.

На практиці застосовуються такі методи первинної та уточнюючої діагностики.

Методи первинної діагностики (рекомендовані для всіх пацієнтів):

1. Повне клінічне обстеження: фізикальний огляд, клінічний та біохімічний аналізи крові.

2. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.

3. Бронхологічне дослідження з біопсією.

4. Трансторакальна пункція пухлини (у випадку периферичного раку).

5. Патоморфологічна верифікація.

Уточнюючі методи діагностики (рекомендовані для пацієнтів, яким необхідне хірургічне або променеве лікування):

1. Комп'ютерна томографія грудної клітки і наднирників.

2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і грудної клітки.
3. Сканування кісток скелета.
4. Рентгенографія кісток скелета.
5. КТ або МРТ головного мозку.
6. Функціональне дослідження легень і серця.
7. За показаннями – медіастиноскопія, медіастинотомія, торакоскопія, торакотомія.

Причини пізньої діагностики раку легень достатньо вивчені і загальновідомі. Серед них лікарські помилки складають 43%, так званий «прихований перебіг захворювання» – 33%; небажання хворого звертатися до лікаря, незважаючи на наявність клінічних проявів захворювання – 24%. Рак легень в 70-80% випадків супроводжується будь-якими клінічними проявами і тому закореніла думка про те, що захворювання протікає безсимптомно – глибоко помилкове. Складність полягає в тому, що численні симптоми раку легень не є специфічними тільки для цього захворювання і цілком можуть проявлятися за будь-якої іншої, більш розповсюдженої бронхо-легеневої патології. Ось чому хворі на рак легень довго лікуються з приводу різних вигаданих захворювань, схожих за клінічною картиною.

Доля хворого на рак легень в багатьох випадках вирішується під час первинного звернення в поліклініку загальної лікувальної мережі. Якщо лікар зуміє запідозрити або розпізнати ознаки пухлинної патології – захворювання буде своєчасно виявлено і в пацієнта є шанси на успішне вилікування. В іншому випадку діагноз буде встановлений у запущеній стадії, коли надії на успішне лікування немає.

Діагностика раку легень на етапі первинного звернення являє собою досить складну задачу.

Правильно зібраний і проаналізований анамнез може дати дуже важливу інформацію для встановлення діагнозу. Особливу увагу слід звернути на час появи або зміну характеру кашлю, навіть давні одиничні епізоди кровохаркання, незрозумілу гіпертермію, «застудні захворювання» або «повторні пневмонії» протягом декількох останніх місяців. За даними Старикова В.І. (1997), 85% хворих на центральний рак легень, як правило, один раз лікувались з приводу пневмонії протягом року, а 30% - понад 2 рази.

Анамнестичні дані, які дозволяють запідозрити рак легень:

- тривалий кашель, сухий або з мокротинням;
- змінення характеру кашлю у хворого з хронічною бронхо-легеневою патологією;
- повторні підвищення температури без вірогідно встановленого діагнозу;

- повторні «пневмонії» в одній і тій же легені;
- прожилки крові в мокротинні або кровохаркання, навіть одноразове;
- указання на можливість спадково обумовленої пухлинної патології.

При зовнішньому огляді ознаки раку легені виявляються переважно на пізніх стадіях захворювання. Треба звернути увагу на блідість шкірних покривів (анемія), ціаноз шкіри і набряк м'яких тканин тулуба та голови (кавасиндром), змінення голосу (парез гортані), звуження очної щілини (симптом Горнера), задишку, відставання однієї половини грудної клітки під час дихання, деформацію нігтьових фаланг у вигляді «барабанних паличок».

Під час пальпації необхідно оцінити стан надключичних, шийних, пахових і пахових лімфовузлів, болісність у різних відділах грудної клітки.

Для діагностики центрального раку легені величезне значення мають правильно виконані аускультация і перкусія грудної клітки.

При всій подібності клінічних проявів центрального раку легені і запальних захворювань тільки при бронхообтураційному синдромі виявляється так званий *симптомокомплекс «німої легені»*, який полягає в тому, що:

- при повній обтурації бронха (обтураційний пневмоніт, гіповентиляція, ателектаз) над ураженою ділянкою легені дихання або різко ослаблене, або відсутнє взагалі;
- над ураженою ділянкою легені відсутні вологі і сухі хрипи, характерні для пневмонії і ряду інших легеневих захворювань;
- при неповній обтурації бронха (вентильний стеноз, гіповентиляція) над відповідною ділянкою легені можна вислухати наприкінці вдиху та видиху характерні запізнілі свистячі хрипи (повітря важко проходить через звужений просвіт бронха);
- при обтурації бронха голосове дрижання в проекції ураженої ділянки легені буде різко ослабленим, у порівнянні з протилежним боком;
- перкуторно над ураженою ділянкою легені при пухлинній обтурації частіше визначатиметься коробковий звук (емфізема внаслідок вентильного стенозу) або звичайний легеневий звук, при пневмонії – частіше укорочення звуку;
- локальний грубий шум тертя плеври може вказувати на наявність канцероматозу плеври.

Зазначені симптоми є наслідком обтурації бронха і відсутності руху повітря у бронхах ураженої ділянки легені дистальніше пухлини. Тому наявність хоча б одного із симптомів, що свідчать про порушення бронхіальної прохідності, є підставою для бронхологічного дослідження. Рентгенівське дослідження у подібних випадках треба вважати недостатнім, а відсутність видимих змін на рентгенограмах не виключає ендобронхіальної патології.

При перкусії грудної клітки можна виявити коробковий звук (емфізема) або укорочення звуку при ущільненні легеневої тканини, наявності пристінково розташованої пухлини і вільної рідини.

У тих випадках, коли у плевральній порожнині є вільна рідина, вирішити питання – дихає легень чи ні – можна за допомогою простого прийому – хворого необхідно покласти на здоровий бік, рідина переміститься до середостіння і дихання по пахвовій лінії стане вислуховуватися. Якщо ж бронх obtурований, то дихання не буде вислуховуватись і на боці.

Інструментальні методи дослідження

Найпростішим і найдоступнішим методом дослідження при раку легені є *рентгенографія легень*, обов'язково у 2-х проекціях, для того, щоб виявити патологічні утворення, приховані за тінню серця або куполами діафрагми. Відомі випадки, коли внаслідок виконання тільки прямої рентгенограми за пухлину легені приймались новоутворення, розташовані в молочній залозі або м'яких тканинах грудної стінки.

Найбільш ефективним рентгенівське дослідження є при периферичних і перибронхіальних пухлинах і дозволяє виявити новоутворення діаметром від 5-10 мм. Периферичний вузловий рак на початкових стадіях здебільшого має неправильну округлу або полігональну форму з короткими тяжами (спікулами) по периферії, які йдуть в легеневу тканину.

Менш інформативним рентгенівське дослідження буває при ендобронхіальному центральному раку, коли пухлина розташовується в просвіті бронха і її не видно на його фоні. В подібних випадках obturaція бронха виявляється за непрямыми ознаками, які свідчать про порушення вентиляції частини легені: гіповентиляція, ателектаз, зміщення тіні середостіння у хворий бік, високе стояння купола діафрагми з ураженого боку, симптом Гольцхнехт-Якобсона – зміщення тіні середостіння на глибокому вдиху у хворий бік. На початкових стадіях центрального раку легені, при перших ознаках obturaційного пневмоніту, рентгенологічні симптоми відсутні і орієнтуватися на них в діагностиці захворювання не можна.

Рентгенівська томографія допомагає уточнити межі поширення процесу і, подекуди, дає змогу виявити деформацію, звуження або обрив (куксу) крупних бронхів, наявність перибронхіальної пухлини і збільшених лімфатичних вузлів у корені легені та середостінні.

Комп'ютерна томографія набагато інформативніша і дозволяє точно визначити локалізацію процесу, втягнення сусідніх структур, поширення процесу на грудну стінку і середостіння, виявити наявність збільшення лімфовузлів у середостінні. Внутрішньовенне контрастування дозволяє візуалізувати лімфатичні вузли та судинні структури середостіння, уточнити особливості васкуляризації пухлини. Чутливість КТ при НДРЛ складає 57%, специфічність – 82%.

Незважаючи на це, слід мати на увазі, що можливості рентгенівських методів дослідження обмежені і можуть оцінюватись тільки в комплексі з даними інших методів обстеження. Тому на підставі лише рентгенівського дослідження не можна міркувати про характер процесу (доброякісний, злоякісний) і приймати рішення про неможливість хірургічного лікування.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає можливість оцінити поширення пухлини на оточуючі структури, особливо інвазію великих судин, м'яких тканин, тіл хребців. МРТ може розглядатись як альтернатива КТ у разі нестерпності до йодоутримуючих контрастних препаратів.

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) – сучасний метод дослідження, кращий за КТ в оцінці характеру ураження медіастинальних лімфовузлів, але позбавлений особливих переваг при оцінці розповсюдження пухлини, крім випадків утягнення у пухлинний процес плеври, коли чутливість ПЕТ досягає 89%, специфічність – 94%. ПЕТ дозволяє діагностувати пухлинну інвазію грудної стінки і середостіння, диференціювати запальні і пухлинні зміни.

Бронхологічне дослідження – бронхоскопія є обов'язковим методом у діагностиці раку легені. Бронхоскопія дозволяє виявити навіть початкові форми ендобронхіального раку і верифікувати діагноз за допомогою щіткової або щипцевої біопсії та дослідження промивних вод бронхів. Ендоскопічне дослідження необхідно виконувати усім хворим з підозрою на рак легені, при наявності кашлю, ознак бронхіальної обструкції, а тим більше – при кровохарканні. Флюоресцентна бронхоскопія з використанням гемато-порфірину, який вибірково накопичується в пухлині, сприяє підвищенню ефективності ранньої діагностики ендобронхіального раку.

Черезбронхіальна пункційна біопсія виконується для морфологічної верифікації ураження медіастинальних лімфатичних вузлів, однак інформативність методу невелика у зв'язку з великою кількістю хибно-негативних результатів при оцінці N₂ (до 30%).

Ендоскопічна стравохідна та ендобронхіальна сонографія застосовуються для оцінки стану різних груп медіастинальних лімфатичних вузлів і для їх - 93%) і специфічністю (94 – 100%).

Трансторакальна пункційна біопсія застосовується для діагностики периферичних новоутворень, розташованих у периферичних відділах легень. Пункція виконується під рентгенівським контролем і під місцевою анестезією. При аспіраційній біопсії матеріал досліджується цитологічно, при трепан-біопсії гістологічно. З найбільш серйозних ускладнень методу треба відзначити кровохаркання, пневмоторакс і повітряну емболію. У разі розвитку повітряної емболії під час дослідження необхідно негайно надати хво-

рому горизонтального положення з опущеною головою. Для своєчасної діагностики пневмотораксу необхідний аускультативний, а подеколи - і рентгєнівський контроль протягом 3 – 4 годин після дослідження.

Плевральна пункція з подальшим цитологічним дослідженням застосовується при наявності гідротораксу і є обов'язковою навіть за мінімальної кількості вільної або осумкованої рідини у плевральній порожнині. Пункція виконується у проекції накопичення рідини, під місцевою анестезією, по верхньому краю нижчерозташованого ребра. Одержана рідина досліджується на наявність пухлинних клітин, мікобактерій туберкульозу, дріжджових грибків, визначається наявність формених елементів крові і кількість білка. Після дослідження необхідне спостереження за пацієнтом протягом 2-х годин з метою своєчасної діагностики пневмотораксу.

Медіастиноскопія виконується в умовах операційної під загальним знеболенням. Через розріз в яремній вирізці ділянки середостіння вводиться медіастиноскоп, через який під візуальним контролем виконується біопсія медіастинальних лімфатичних вузлів. Дослідження показане для верифікації метастатичного ураження медіастинальних, паратрахеальних і біфуркаційних лімфовузлів (N₂).

Торакоскопія (відеоторакоскопія) також виконується в умовах операційної під загальним знеболенням. Через уведений в плевральну порожнину торакоскоп ретельно оглядається легень і плевра, виконується біопсія ділянок плеври, легень і лімфовузлів, що викликають підозру.

З інших інструментальних методів дослідження в діагностиці раку легень застосовуються трансbronхіальна пункція лімфатичних вузлів (під час бронхоскопії), біопсія надключичних лімфовузлів, радіоізотопне сканування скелета (для виявлення кісткових метастазів), цитологічне дослідження мокроти.

Дослідження існуючих на сьогоднішній день пухлинних маркерів щодо раку легень не є ефективним і діагностичної цінності поки ще не становить.

Стандартна схема обстеження хворого з підозрою на рак легень виглядає таким чином.

<p>Периферичний рак:</p> <ul style="list-style-type: none"> – рентгєнографія легень у 2-х проекціях; – бронхоскопія з біопсією; – морфологічна верифікація (трансторакальна пункція, цитологічне дослідження мокроти). – комп'ютерна (рентгєнівська) томографія для визначення меж поширення і стадіювання процесу 	<p>Центральний рак:</p> <ul style="list-style-type: none"> – рентгєнографія легень у 2-х проекціях; – бронхоскопія з біопсією (морфологічна верифікація); – комп'ютерна томографія для визначення меж поширення і стадіювання процесу.
---	--

Раннє і своєчасне виявлення раку легені

Основна причина пізньої діагностики раку легені – неефективна робота загальної лікувальної мережі і, насамперед, численні лікарські помилки тактичного і діагностичного плану.

Поряд з відсутністю онкологічної настороженості, велику негативну роль відіграють незнання лікарями клінічних проявів різних форм раку легені і неповне обстеження хворих.

Насамперед, усім хворим (особливо, кому більше 45 років), що звернулися до лікаря з приводу «легеневих скарг» і гіпертермії, необхідне виконання рентгенівського дослідження легень у 2-х проекціях. При цьому важливо, щоб рентгенолог проводив дослідження цілеспрямовано, з урахуванням клініки захворювання і даних фізикального дослідження (аускультация, перкусія).

При наявності навіть непрямих симптомів центрального раку (кашель, кровохаркання, ослаблення дихання або голосового дрижання, ознаки порушення вентиляції) необхідне ендоскопічне дослідження.

Виявлення патологічного утворення на рентгенограмах – підстава для направлення хворого до спеціалізованого онкоторакального відділення. За грубу тактичну помилку слід вважати направлення хворих до пульмо-нологічних або протитуберкульозних стаціонарів, а тим більше, призначення будь-яких видів терапії до консультації онколога та установа точного діагнозу.

Динамічне спостереження в подібних випадках також цілком недопустимк, оскільки на фоні відсутності видимих змін з боку пухлини, процес метастазування продовжується, не супроводжуючись ніякими клінічними проявами та зміненням стану хворого. Крім того, рентгенологічно важко помітити невелике збільшення пухлини (треба пам'ятати, що при збільшенні лінійних розмірів округлого утворення в 1,2 рази його об'єм подвоюється!).

Тому дуже важливо, щоб рішення про тактику обстеження хворого з підозрою на рак легені приймалось разом з онкоторакальним хірургом. Виходячи з цього, ***треба визнати доцільним направлення хворих з підозрою на рак легені зразу на консультацію до спеціалізованого онкоторакального відділення, минаючи усі проміжні етапи.*** У першу чергу, це стосується пацієнтів з мінімальними клінічними проявами, потенційно підлягаючих хірургічному лікуванню.

В цілому, раннє виявлення раку легені на сьогоднішній день являє складну в організаційному плані задачу.

Незважаючи на те, що для виявлення периферичних пухлин досить ефективною є флюорографія у 2-х проекціях, щорічне обстеження усіх вікових груп населення, кому понад 45 років, практично нереальне. Більш прийнят-

на тактика вибіркового скринінгу з щорічним обстеженням контингентів груп ризику, про яких уже згадувалось.

Що стосується центрального раку легені, перебіг якого відбувається без вираженої рентгенологічної симптоматики, то в усіх випадках, коли існують навіть непрямі ознаки наявності ендобронхіальної пухлини, необхідна бронхоскопія як провідний метод дослідження.

Критерієм повноти обстеження хворого з підозрою на рак легені є абсолютно вірогідний висновок про наявність або відсутність пухлини.

Лікування раку легені

Результати лікування раку легені на сьогоднішній день треба визнати незадовільними. Показники 5-річного виживання хворих за останні 20 років практично не змінились і складають у Європі для чоловіків 7%, для жінок – 12%, дещо вищі середні показники виживання у США – 14%. Це пояснюється, насамперед, високим метастатичним потенціалом раку легені, а також тим, що понад 75% хворих надходять на лікування з поширеним пухлинним процесом.

Основним методом лікування раку легені, як і раніше, є хірургічний, хоча його ефективність залишає бажати кращого, тому що 5-річне виживання після радикального хірургічного лікування коливається у межах 30-35% і, по суті, також не зазнало змін на протязі останніх 20 – 30 років. При цьому потенційно операбельними виявляються не більше 10 – 20% хворих на недрібноклітинний рак легені і тільки 70 – 80% з їх числа щастить виконати радикальні операції. У спеціалізованих онкоторакальних клініках післяопераційна летальність не перевищує 2-3%.

У зв'язку з високою частотою лімфогенного метастазування раку легені і необхідністю видалення регіонарних лімфатичних вузлів у хірургії пухлин легені застосовуються операції в обсязі видалення частки легені (*лобектомія*), двох часток справа (*білобектомія*) і повного видалення легені (*пультонектомія*)

Техніка торакальних операцій до цього часу достатньо відпрацьована і базується на таких принципах:

- *роздільне оброблення елементів кореня легені;*
- *іпсилатеральна лімфодисекція;*
- *хірургічна профілактика неспроможності бронхіальної кукси.*

Радикальна операція при раку легені, згідно з сучасним уявленням, передбачає повну іпсилатеральну (з боку ураження) лімфодисекцію з видаленням медіастинальної клітковини та лімфатичних колекторів: видаляються кореневі, паратрахеальні (в тому числі біфуркаційні) і медіастинальні лімфовузли. Дослідження останніх років показують, що радикальні операції з розширеною лімфодисекцією

при пухлинах $T_{1-3} N_{1-2} M_0$ дозволяють покращити віддалені результати хірургічного лікування раку легені на 10 - 20%. Тому в нинішній час у ряді країн продовжується вивчення ефективності субтотальної білатеральної лімфаденектомії при раку легені, коли з серединного (черезгруднинного доступу) видаляються пара-трахеальні, середостінні і надключичні (N_{1-3}) лімфовузли з обох боків.

Поряд з цим, в хірургії раку легені одержали визнання бронхопластичні операції, спрямовані на максимально можливе збереження легеневої паренхіми, звичайно, за умови дотримання усіх принципів радикалізму.

Паліативні операції (при наявності віддалених лімфо- або гематогенних метастазів) вважаються при раку легені маловиправданими, тому що практично не подовжують життя хворим.

У той же час, цілком обґрунтованими є малоінвазивні симптоматичні втручання, спрямовані на відновлення бронхіальної прохідності, ліквідацію гідротораксу або больового синдрому. Подібні втручання, не подовжуючи життя хворим, дозволяють значно покращити його якість.

Результати хірургічного лікування раку легені прямо залежать від стадії процесу і, в першу чергу, від наявності лімфогенних метастазів.

При $T_{1-2} N_0 M_0$ п'ятирічне виживання досягає 50-70%, при $T_{1-2} N_1 M_0$ – 30-50%, при $T_{1-3} N_{1-2} M_0$ – 25-35%. Вважається, що усі хворі, котрі не підлягають радикальному хірургічному лікуванню, гинуть протягом року з моменту встановлення діагнозу.

У зв'язку з тим, що близько 85% хворих на рак легені визнаються неоперабельними, проблема консервативного лікування цього захворювання залишається актуальною.

Хіміотерапія взагалі вважається малоефективною при раку легені, але застосовується досить широко як компонент комбінованого лікування, а також для купірування ускладнень пухлинного процесу (обтураційний пневмоніт, плеврит, синдром стиснення верхньої порожнистої вени) і покращання якості життя.

Найбільш виражений ефект після хіміотерапії відзначається при дрібноклітинному раку легені, аж до вираженої регресії пухлини та метастазів. Однак ремісія при дрібноклітинному раку, як правило, недовго-тривала і гарантувати стійкий ефект лікування неможливо.

Решта морфологічних форм раку легені, що об'єднані у групу так званого недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), набагато менш чутливі до хіміотерапії, ефективність якої у цій групі не перевищує 30-35%.

В хіміотерапії раку легені застосовується декілька десятків різних препаратів і безліч схем поліхіміотерапії на основі їх сполучення. Системна поліхіміотерапія застосовується на метастатичних стадіях захворювання (N+),

після виконання хірургічного втручання (ад'ювантна) або за неоперабельного раку.

За неоперабельного пухлинного процесу передбачається проведення 6 курсів терапії при ефективному лікуванні, або 4 курсів - у випадках, коли досягнуто лише стабілізації процесу. Подальше прогресування захворювання є показанням для переходу з першої лінії хіміотерапії на другу.

Останнім часом усе більше уваги приділяється передопераційній (неоад'ювантній) поліхіміотерапії, яка показана у тих випадках, коли існують ознаки метастатичного ураження медіастинальних лімфовузлів або поширення пухлини на оточуючі тканини та органи (стадії ІІВ – ІІІА). Неоад'ювантна поліхіміотерапія передбачає проведення 2 – 3 курсів лікування до досягнення максимального ефекту, після чого виконується радикальна операція. Спостереження показують, що подібна тактика лікування при місцево-розповсюдженому раку ($T_{2-3}N_{1-2}$) дозволяє значно зменшити кількість місцевих рецидивів і покращує результати виживання.

Найбільш поширені хіміопрепарати для лікування раку легені: цисплатин, гемцитабін, етопозид, вінорельбін, доцетаксел, мітотакс, іринотекан, топотекан, мітоксантрон, мітоміцин С, циклофосфан, метотрексат, іфосфамід, блеоміцин, вінкрисдин, вінбластин, доксорубіцин, а також їх аналоги і похідні. На сьогодні прийнято вважати найбільш ефективними і стандартними платиноутримуючі схеми хіміотерапії у вигляді дуплетів (цисплатин – гемцитабін, цисплатин – вінорельбін, цисплатин – етопозид, цисплатин – доцетаксел, карбоплатин - паклітаксел). Включення до схеми третього препарату дещо підвищує ефективність лікування, але призводить до суттєвого збільшення токсичності.

Незважаючи на те, що, на широкий загал, сучасна хіміотерапія практично не подовжує життя хворим, її застосування виправдане з метою ліквідації ускладнень захворювання, підвищення резектабельності та покращання якості життя хворих.

У ряді клінік продовжуються дослідження щодо застосування регіонарної та ендолімфатичної хіміотерапії. Результати досліджень, проведених в Ростовському НДІ онкології (Росія) і Донецькому протипухлинному центрі, підтвердили ефективність аутолімфотерапії та ендолімфатичної хіміотерапії у лікуванні раку легені. Продовжується вивчення ефективності регіонарної хіміотерапії центрального раку легені шляхом введення препаратів у систему внутрішньої грудної артерії.

Крім того, щороку з'являються нові, більш ефективні хіміопрепарати та їх поєднання, розробляються методи потенціювання дії препаратів, тому хіміотерапія раку легені є перспективним напрямком лікування цього захворювання.

Променева терапія давно застосовується у лікуванні раку легені як у плані комбінованої терапії, так і самостійного методу лікування. Променева терапія за

радикальною програмою проводиться у дозі не менше 60 Гр, як альтернатива хірургічному лікуванню у разі його неможливості. Паліативна променева терапія спрямована на зменшення вираження клінічних проявів розповсюдженого неоперабельного раку і в сполученні з хіміотерапією дозволяє більш успішно купірувати ускладнення раку легені. В продовж останніх років вивчаються способи підвищення ефективності променевої терапії за рахунок застосування високодозових джерел енергії або препаратів - радіомодифікаторів, які здатні підвищувати чутливість пухлинної тканини до іонізуючого випромінювання.

Інтенсивне опромінення застосовується у ряді клінік перед операцією в неоад'ювантному режимі – з метою підвищення абластичності майбутньої операції, однак ефективність подібної терапії вірогідно не доведена. Післяопераційна (ад'ювантна) променева терапія в комбінації з хіміотерапією на стадіях N+ підтвердила свою ефективність в рандомізованих дослідженнях і дозволяє вірогідно збільшити виживання хворих після радикальних операцій.

Особливо висока ефективність променевої терапії при метастатичному ураженні головного мозку.

Подальше удосконалення методів променевої терапії раку легені дозволяє вважати цей метод консервативної терапії дуже перспективним. Розроблюються методики інтраопераційної та ендобронхіальної променевої терапії.

Стандартні схеми лікування недрібноклітинного раку легені можна подати таким чином:

T_xN₀M₀ (наявність пухлинних клітин у мокротинні або промивних водах бронхів при відсутності видимої пухлини) – показане динамічне спостереження з регулярними (двічі рази на рік) ендоскопічними та рентгенівськими (спіральна КТ) дослідженнями.

Стадія 0 (T_{is}N₀M₀) – неінвазивна карцинома, хірургічне втручання в мінімальному обсязі: сегментектомія або лобектомія, допустима фізична деструкція пухлини (лазерна, криогенна, термічна), можлива ендобронхіальна променева терапія (брахітерапія).

Стадія IA – IB (T₁₋₂N₀M₀) – стандартним вважається хірургічне лікування в обсязі лобектомії або пневмонектомії з лімфодисекцією. Зменшення обсягу операції не виправдане, оскільки на цих стадіях у 30% хворих виявляються метастази в регіонарні лімфовузли.

Стадія IIA – IIB (T₁₋₂N₁M₀, T₃N₀M₀) – стандартним є хірургічне лікування в обсязі лобектомії або пневмонектомії з розширеною медіастинальною лімфодисекцією. Обґрунтованим є застосування бронхопластичних операцій, які виконуються відповідно до принципів радикалізму. При виявленні регіонарних метастазів та у випадку недиференційованого раку доцільним є проведення післяопераційної (ад'ювантної) хіміопроменевої терапії.

Стадія IIIA ($T_1 N_2 M_0$, $T_3 N_{1-2} M_0$) – основним методом лікування є хірургічне втручання в обсязі лобектомії або пневмонектомії з розширеною медіастинальною лімфодисекцією, виправдане застосування розширених і комбінованих операцій. На сьогоднішній день стандартом лікування на цій стадії є передопераційна (неoad'ювантна) поліхіміотерапія, яка дає можливість створити більш сприятливі умови для виконання радикальної операції. В післяопераційному періоді необхідне проведення ад'ювантної хіміопроменевої терапії.

Стадії IIIB – IV ($T_{1-4} N_3 M_0$, $T_{1-4} N_{1-3} M_1$) – при розповсюдженому раку легені застосовуються хіміотерапія, променева терапія або хіміопроменеве лікування.

Хірургічна реабілітація хворих на рак легені полягає у виборі адекватного обсягу операції, який забезпечує радикалізм і максимально можливе збереження функціонуючої легеневої тканини.

Після резекції легені хворі швидко адаптуються у післяопераційному періоді і згодом відновлюють свою працездатність.

Повне видалення легені, особливо правої, неминуче призводить до зниження працездатності хворих, однак якість їхнього життя залишається досить задовільною при деякому обмеженні фізичного навантаження.

На закінчення слід сказати, що перспективи покращання результатів лікування раку легені пов'язані, насамперед, з подальшим удосконаленням організаційних і технічних методів ранньої діагностики захворювання та підвищення ефективності методів комбінованої терапії. Сучасний рівень розвитку хірургії раку легені дозволяє на ранніх стадіях ($T_{1-2} N_{0-1} M_0$) забезпечити 5-річне виживання до 60,0-70,0% і гарантувати високу якість життя хворих.

Профілактика раку легені

Методи профілактики раку легені відомі і до певної міри підтвердили свою ефективність. Вони спрямовані на усунення впливу основних факторів, які викликають захворювання:

- боротьба з палінням;
- захист працюючих від впливу професійних факторів;
- очищення повітряного середовища шляхом ліквідації шкідливих виробництв та виробничих процесів.

Активна боротьба з палінням і професійними факторами є цілком реальною і в перспективі через декілька десятиріч може привести до зниження захворюваності у 2 – 3 рази. Особливо актуальною є боротьба з палінням у молодому віці, роз'яснення згубності цієї шкідливої звички, обстоювання громадської думки про ганебність цієї пристрасті. Ефективним засобом є заборона паління в усіх громадських місцях.