

“Рак легенів: етіологія, клініка, діагностика, лікування”

План лекції.

Актуальність теми і епідеміологія раку легенів (РЛ).

Вихідний рівень знань з анатомії і фізіології легенів.

Фактори, які визначають виникнення РЛ.

Сучасні механізми канцерогенезу в легенях.

Класифікація, шляхи метастазування і біологічні особливості РЛ.

Особливості клінічного перебігу РЛ.

Виявлення і діагностика РЛ.

Принципи і прогноз лікування РЛ.

Рекомендована література.

Білінський Б.Т. і співавт. Онкологія, 1992.

Білінський Б.Т. і співавт. Онкологія, 1998.

Щепотін І.Б. Онкологія, 2006

Петерсон Б.Е. Онкологія, 1980.

Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкологія, 1985.

Актуальність теми характеризується:

- 1. Високим рівнем захворюваності і смертності населення у всіх розвинутих країнах світу;**
- 2. Ураженням найбільш діяльного і працездатного контингенту населення, має характер епідеміологічного лиха, тому РЛ став не тільки медичною, але і народногосподарською і соціальною проблемою;**
- 3. Агресивним перебігом (напр. в порівнянні з плоскоклітинним раком шкіри);**
- 4. Затруднення діагностики в ранньому (доклінічному) періоді перебігу хвороби;**
- 5. Недостатньою ефективністю лікування.**

З 1985 р. РЛ займає 1-ше місце в структурі онкозахворюваності чоловіків. Найвищі показники захворюваності на РЛ реєструються серед населення Кіровоградщини, Дніпропетровщини, Донеччини, Запоріжжя, Харківщини, Одещини, Херсонщини, Львівщини і Закарпаття. У світовому масштабі максимальні показники становлять 107,2; мінімальні – 1,1, а в Європі – 96,8 і 18,6 на 100 тис. населення.

Співвідношення чоловіків та жінок, хворих на РЛ становить як 4:1 – 9:1. Найвищі показники захворюваності на РЛ припадають на вік 70 р. і вище (383 на 100 тис. чоловіків такого віку і 53 – серед жінок).

Table 27-1 Average Annual Age-Adjusted Incidence and Death Rates^a for Selected Cancer Sites, United States, All Races by Sex, 1994-98

Cancer Sites	Incidence Rates		Death Rates	
	Males	Females	Males	Females
All Sites	570.9	476.3	262.9	172.5
Brain	7.1	5.0	5.6	3.8
Breast	1.3	157.3	0.3	29.6
Colon and rectum	68.2	48.9	26.8	18.8
Corpus and uterus, NOS	—	25.2	—	4.1
Esophagus	7.5	2.1	7.6	1.8
Hodgkin disease	3.0	2.4	0.6	0.4
Kidney and renal pelvis	15.2	7.6	6.2	2.9
Larynx	8.0	1.7	2.8	0.6
Leukemias	15.7	9.3	10.5	6.0
Liver and intrahepatic bile duct	8.1	3.1	6.4	2.9
Lung and bronchus	83.1	49.1	82.9	40.8
Melanomas of the skin	30.0	19.3	4.0	1.8
Multiple myeloma	6.8	4.6	4.9	3.3
Non-Hodgkin lymphomas	23.8	15.2	10.9	7.2
Oral cavity and pharynx	17.4	7.0	4.7	1.8
Ovary	—	16.8	—	9.1
Pancreas	12.5	9.8	12.2	9.3
Prostate	164.9	—	35.3	—
Stomach	13.5	6.2	7.4	3.6
Testis	5.1	—	0.3	—
Thyroid	3.3	9.1	0.4	0.5
Urinary bladder	35.1	9.0	7.7	2.4
Uterine cervix	—	33.0	—	3.2
Uterine corpus	—	25.2	—	4.1

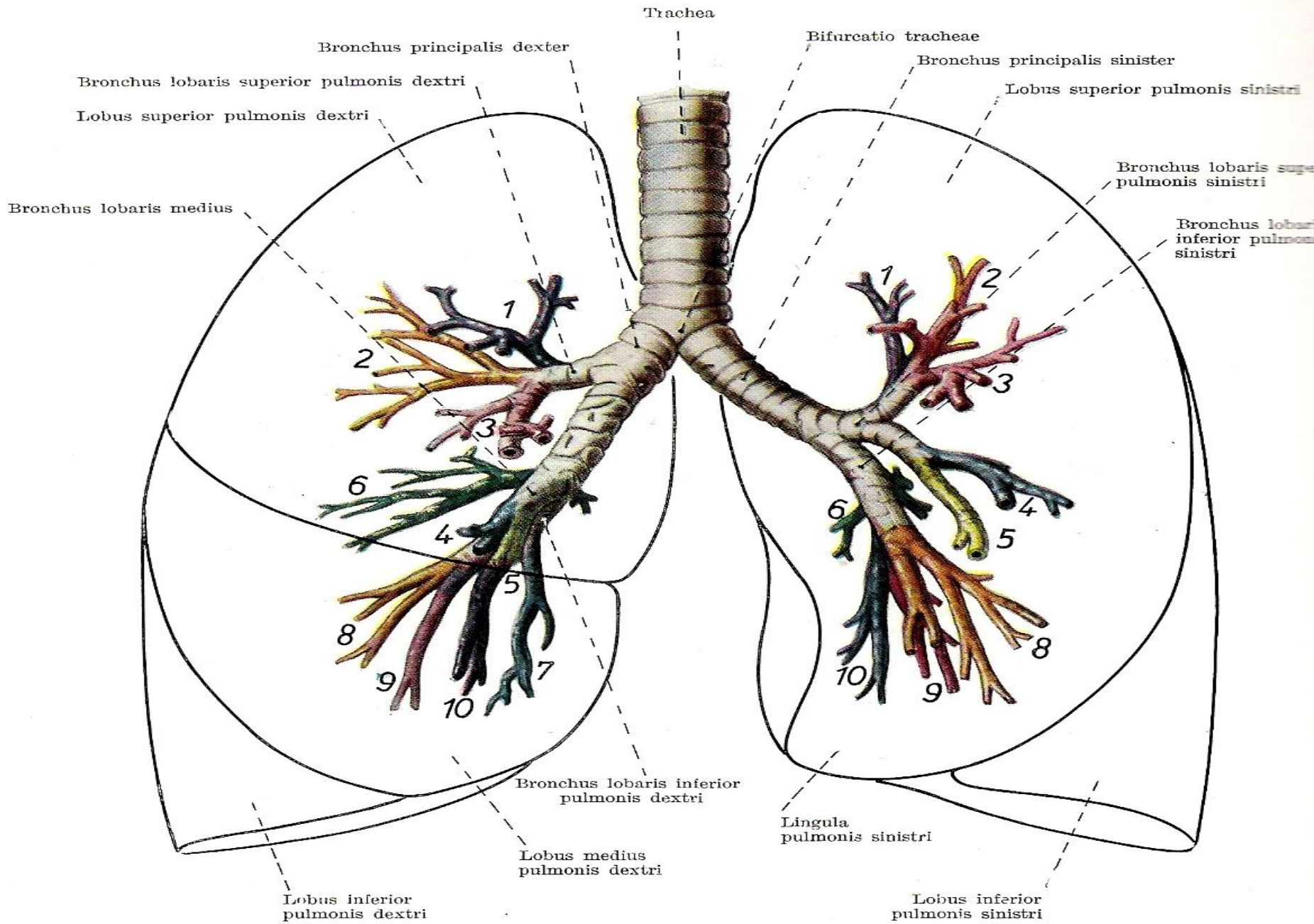
^aRates are per 100,000 and are age-adjusted to the 2000 US standard population.

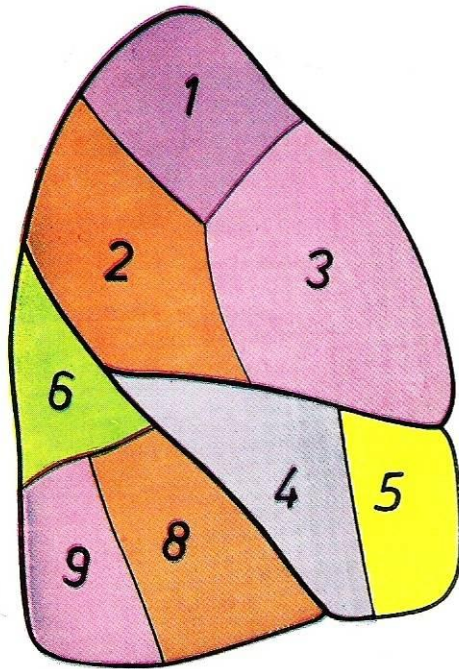
Data Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 11 Registries, NCI, 2001.

Вихідний рівень знань з анатомії і фізіології легенів.

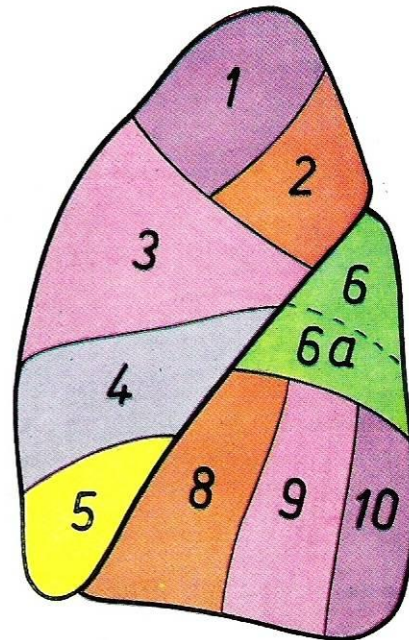
Легені, як судинно-трубчатий орган, складаються з:

- а) трьох систем кровоносних судин малого і великого кола кровообігу;**
- б) трьох груп лімфовузлів по Рев'єру – внутрішньолегеневих, перибронхіальних і медіастінальних;**
- в) бронхіального дерева: трахея в діаметрі 2-2,5 см, головних бронхів – до 1,5 см, дольових бронхів – 0,8-1 см, сегментарних – 0,4 см в діаметрі, яких по Лінбергу нараховується 20 (в правій легені – 11, в лівій – 9);**
- г) в склад бронха входять незамкнуті кільця хрящів, між якими проходять пучки гладких м'язових волокон, над якими розташована слизова;**
- д) в нормі слизова представлена шістьма типами епітеліальних клітин – війчастих миготливих, glanduloцитів, базальних, шітко- і шпилькоподібних, нейросекреторних. Альвеоли вистелені пневмоцитами. У підслизовому шарі бронхіальні залози вистелені циліндричним епітелієм.**

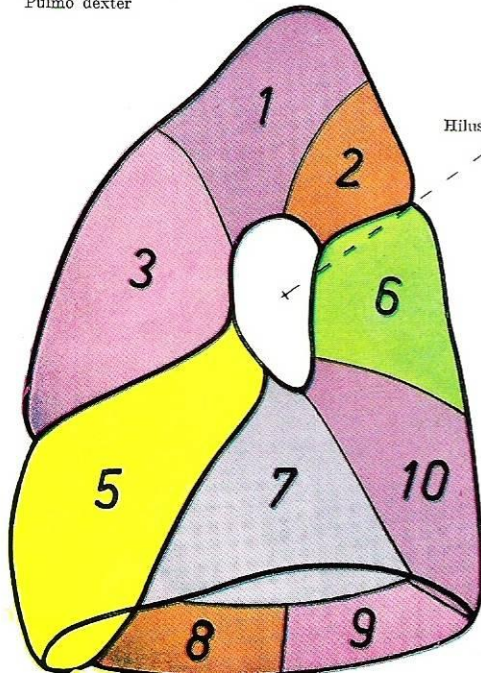




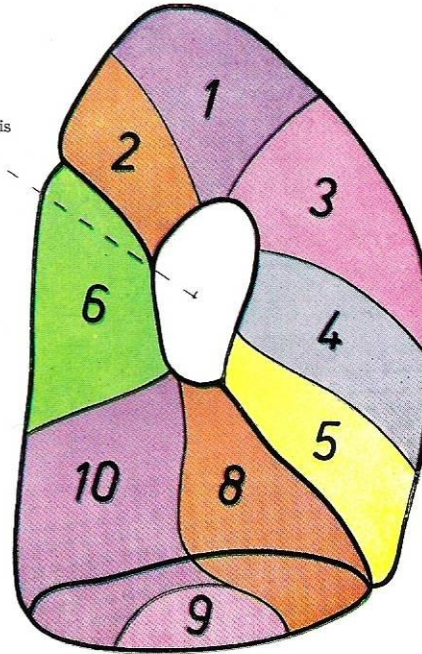
Pulmo dexter

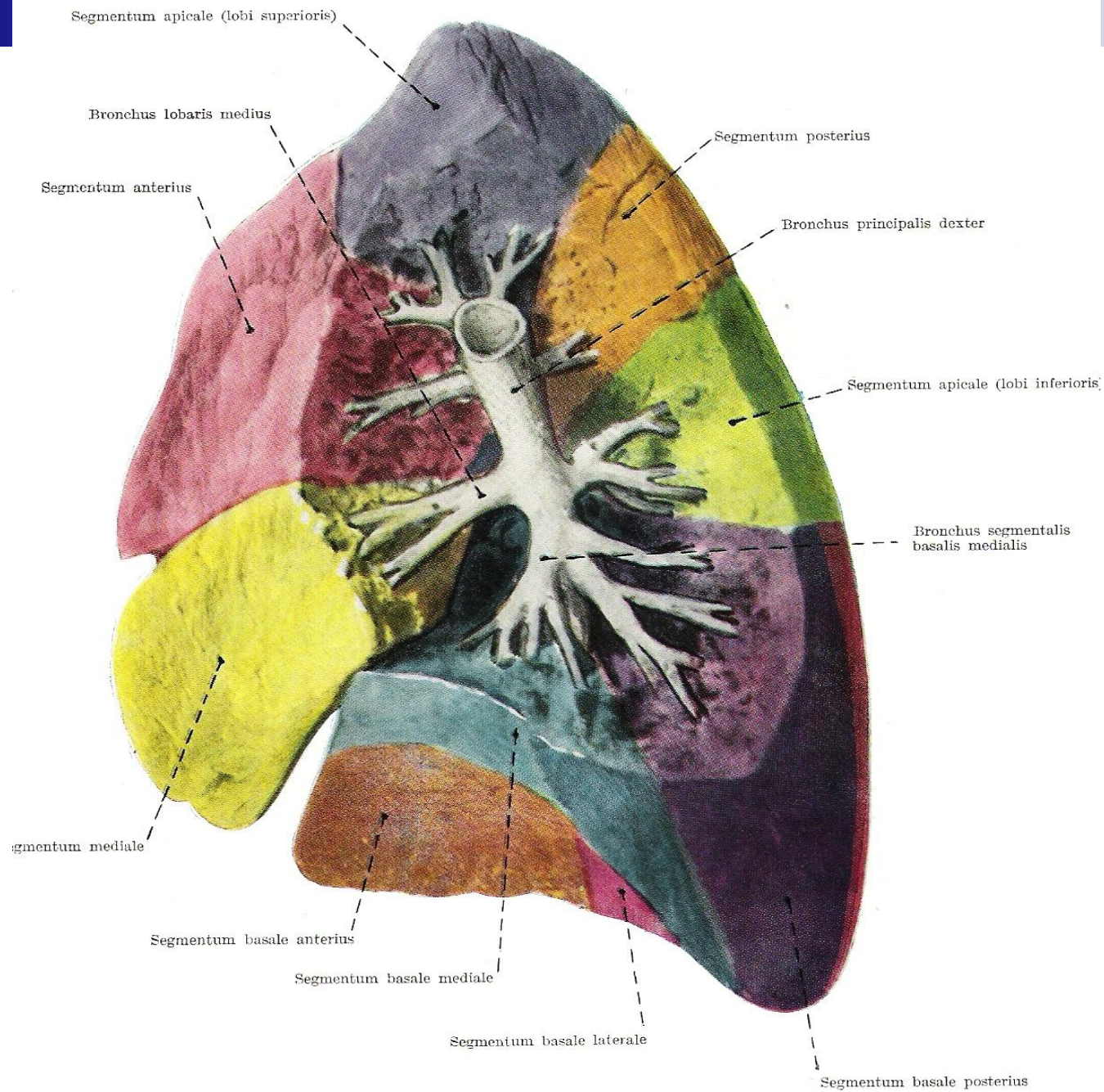


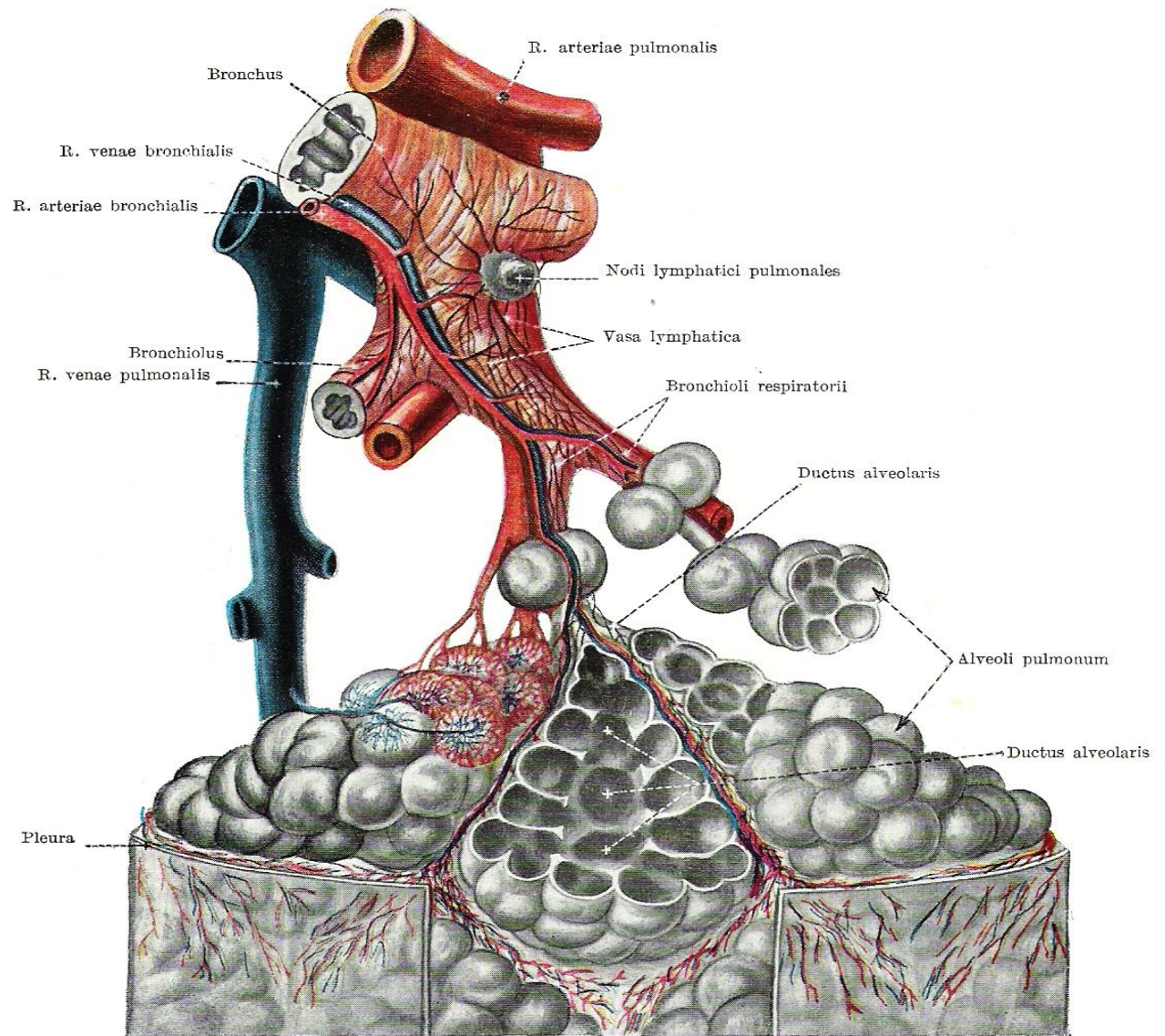
Pulmo sinister

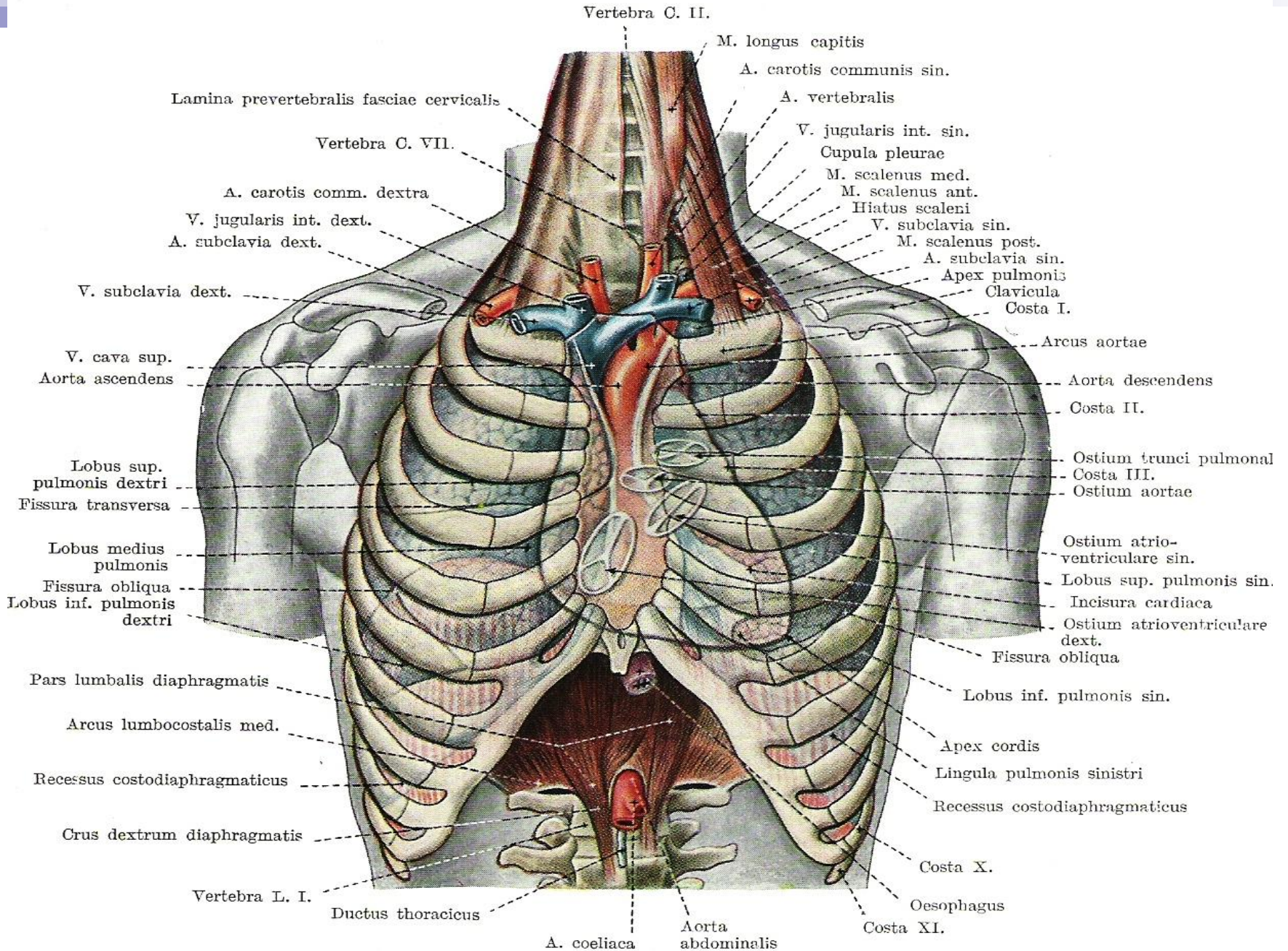


Hilus pulmonis







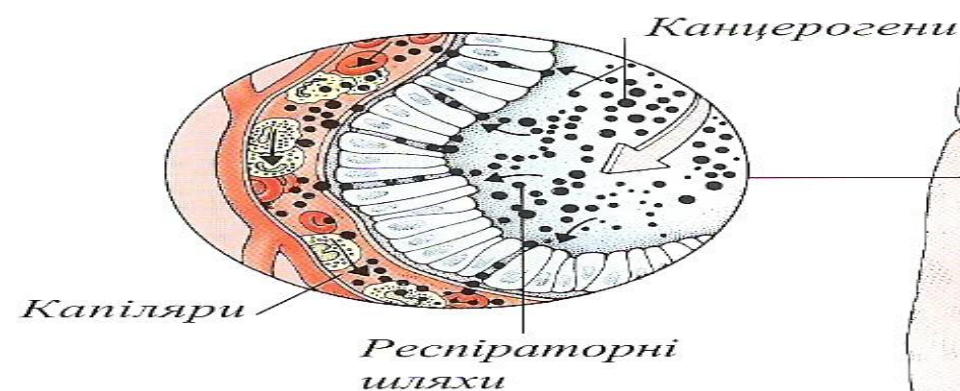


РАК ЛЕГЕНЬ

Причиною раку легень здебільшого (87% усіх випадків) є куріння. У половині століття рак легень переважав у чоловіків, оскільки тоді курили переважно чоловіки, ніж жінки. Тепер частота уражень у жінок швидко зростає, порівняно з раку грудей, який донедавна був основною причиною смертності серед онкозахворювань. Іншими причинами раку легень є тривале куріння, пилу, азбесту та кремнезему. Рак легень трапляється у промислових районах частіше, ніж у сільській місцевості.

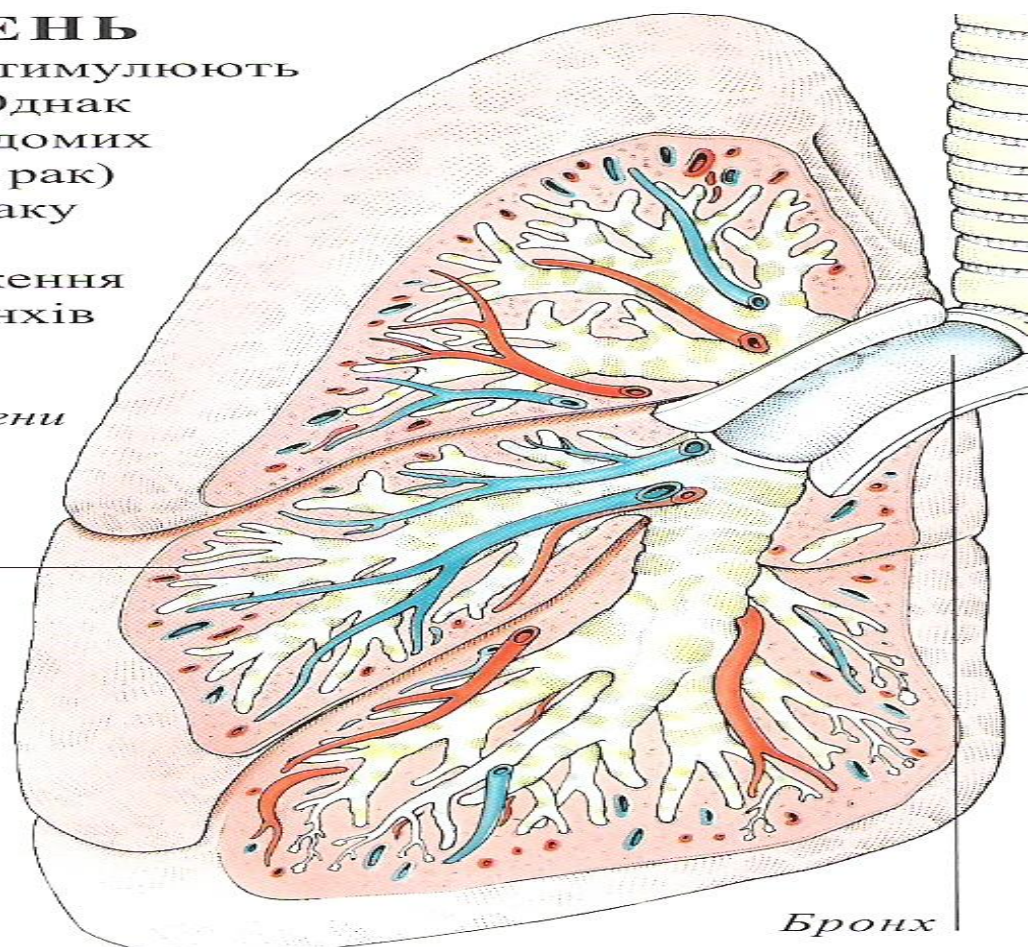
ПРИЧИНИ РАКУ ЛЕГЕНЬ

Багато сполук, що вдихаються, стимулюють ріст атипових клітин у легенях. Однак цигарковий дим містить тисячі відомих канцерогенних (що спричиняють рак) речовин і є основною причиною раку легень. Діагностичні тести – рентгенографія, біопсійне дослідження та бронхоскопія (обстеження бронхів через оглядову трубку).



Поширення канцерогенів

Кожна легена містить мільйони повітряних мішечків. Канцерогенні речовини з тютюнового диму, особливо смола, здатні проникати з них у кров.





20.11.2004

Фактори, які впливають на виникнення РЛ.

1. Паління тютюну. Якщо взяти людей, які не палять, за одиницю, то при випалюванні за день 20 сигарет ризик вмерти від РЛ має в 15, а 40 сигарет – в 25 разів більше. Аерозоль тютюнового диму містить понад 400 тис. різних хімічних сполук, які володіють канцерогенною дією, серед них: нітрозаміни, стронцій, полоній, титан, миш'як, свинець та ін.- є коканцерогеном для ПАВ.
2. Забруднення повітря хімічними канцерогенами, зокрема ПАВ (робітники, зайняті з нафтовидобувною і нафтопереробною промисловістю, двигунами внутрішнього згоряння органічних речовин, асфальтовим виробництвом)
3. Викиди з копалень радіоактивних руд – уранових, кобальтових, а також при аваріях на АЕС
4. Робота з видобуванням мінералів, до складу яких входить азбест (хризоліт, амзіт та ін.), а також контакт з промтоварами, що містять в собі азбест, який є сильним канцерогеном. У хворих з азбестозом РЛ спостерігається в 10 разів частіше, ніж у популяції.

Крім зазначених вище факторів ризик виникнення РЛ мають особи з хронічними запальними процесами в легенях – хр. абсцедуючі пневмонії, пневмосклероз, наслідки перенесеного туберкульозу, неспецифічні хронічні пневмонії.

Для реалізації канцерогенної дії вказаних вище факторів необхідні певні умови, з них:

- 1. підвищення рівня канцерогенів в оточуючому середовищі;**
- 2. постійний і довготривалий контакт їх з епітелієм бронхів.**

Процес метаплазії бронхіального епітелію може бути фізіологічним і патологічним.

Вікова метаплазія розпочинається у чоловіків у віці 45-50 років, у жінок – в 55-60 років, чим обумовлюється різниця в частоті РЛ у цих груп населення. Слід відзначити також, що цей вид ендотелію активно працює при багаторазовій зміні вологості і температури оточуючого повітря протягом доби. Якщо в побуті, праці, відпочинку таких умов постійно бракує – виникає атрофія в'їчастого епітелію від бездіяльності.

Патологічні процеси в легенях – хронічний бронхіт будь-якого генезу, хронічні пневмонії, пневмосклерози, наслідки перенесеного туберкульозу завжди супроводжуються процесами метаплазії бронхіального епітелію.

Класифікація РЛ

А. Морфологічна:

- 1- плоскоклітинний РЛ без- і з ороговінням складає 50-70% всіх випадків і до 1 см в діаметрі досягає через 6-7 років;**
- 2- залозистий рак становить 15-25%, до 1 см досягає через 8-10 років;**
- 3- дрібноклітинні – 10-15%, до 1 см досягає через 2-3 роки, його синоніми: - -пневмонієподібний, розгалужений, паравазальний, інфільтративний рак.**

Б. Клінічна:

- центральный вузлуватий енд- і перибронхіальний та інфільтративний – ЦРЛ становить 65-70% всіх хворих;**
- периферичний – 18-19% (субплевральний, внутрішньодолевий, порожнинна форма);**
- Пен Коста – 0,5-1%, є особливою формою РЛ.**

Сучасні механізми канцерогенезу в легенях.

Перераховані вище бластомогенні фактори обумовлюють пошкодження (альтерацію) генома клітини, рецепторів зв'язку між клітинами та інформаційних структур в цитоплазмі ураженої клітини, що супроводжується порушенням внутрішньоклітинної репарації і вивільненням онкогенів – це стадія ініціації, яка триває 10-15 років

Стадія промоції (пришвидшення), яка триває знову 10-15 років, перебігає в 4 фази, а саме:

1 фаза – атипова метаплазія;

2 фаза – вогнищева проліферація епітелію бронха – дисплазія,

3 фаза – мікропапіломатоз і

4 фаза – внутрішньоепітеліальний рак. Тобто фаза промоції

характеризується формуванням передракових станів.

Стадія прогресії розпочинається з появою першої ракової клітини. На основі вивчення цитокінетики РЛ підраховано, що час подвоєння маси пухлини досягає 590 днів, а в 35% випадків збільшення її розміру до 1 см в діаметрі 7-14 років. При цьому на перші 0,5 см приходить 75% періоду росту, на другі 0,5 см – 25% терміну. Тобто РЛ є хронічним довготривалим патологічним процесом.

Метастазування РЛ

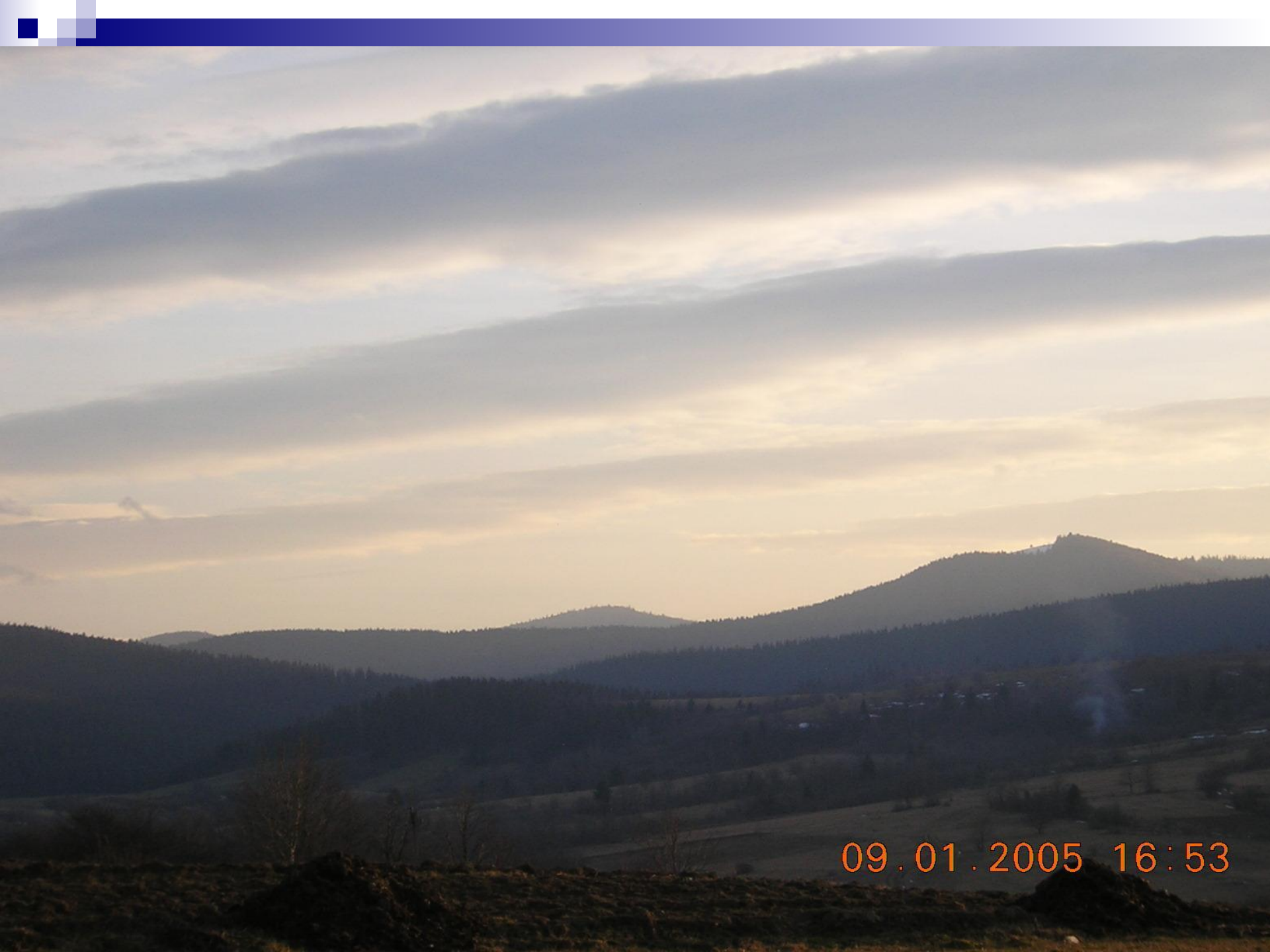
А. Лімфогенне – в регіонарні лімфовузли – 74%;

Б. Гематогенне – печінка – 39%, кістки – 23%, наднирники – 21%, нирки – 19%, мозок – 11%.

Біологічні особливості РЛ

РЛ володіє гормональною активністю (синтез АКТГ, ЛГ, ФСГ, серотонін, кальцитонін), особливо дрібноклітинний рак, який супроводжується нейроендокринними порушеннями

(гінекомастія, розлади серцево-судинної системи, синдром Штрumpfель-Марі-Бамбергера, Іценко-Кушинга та ін.).



09.01.2005 16:53

Особливості клінічного перебігу РЛ

Центральний вузловатий ендобронхіальний РЛ

Складає 70-80% всіх РЛ, локалізується переважно в місцях найменшого опору – устях задніх сегментів правої і лівої верхньої долі; 6-х (верхівкових) сегментах нижніх долей і в язичковому сегменті лівої верхньої долі.

Доклінічна фаза цього РЛ характеризується наявністю сегментарної емфіземи, яка виявляється при рентгенографії групи ризику на РЛ.

Фаза клінічних ознак виникає внаслідок обтурації просвіту сегментарного або долевого бронха і відповідно настає **ателектаз сегмента , долі , а пізніше і всієї легені. При** цьому, розпад ракового вузла в просвіті бронха і відновлення його прохідності супроводжується рецидивуючим перебігом хвороби. Внаслідок активації мікрофлори закритого сегмента чи долі легені виникає запалення.

Таким чином, клініка ЦВЕРЛ є клінікою гострих і хронічних запальних процесів в легенях, з якими він диференціюється.

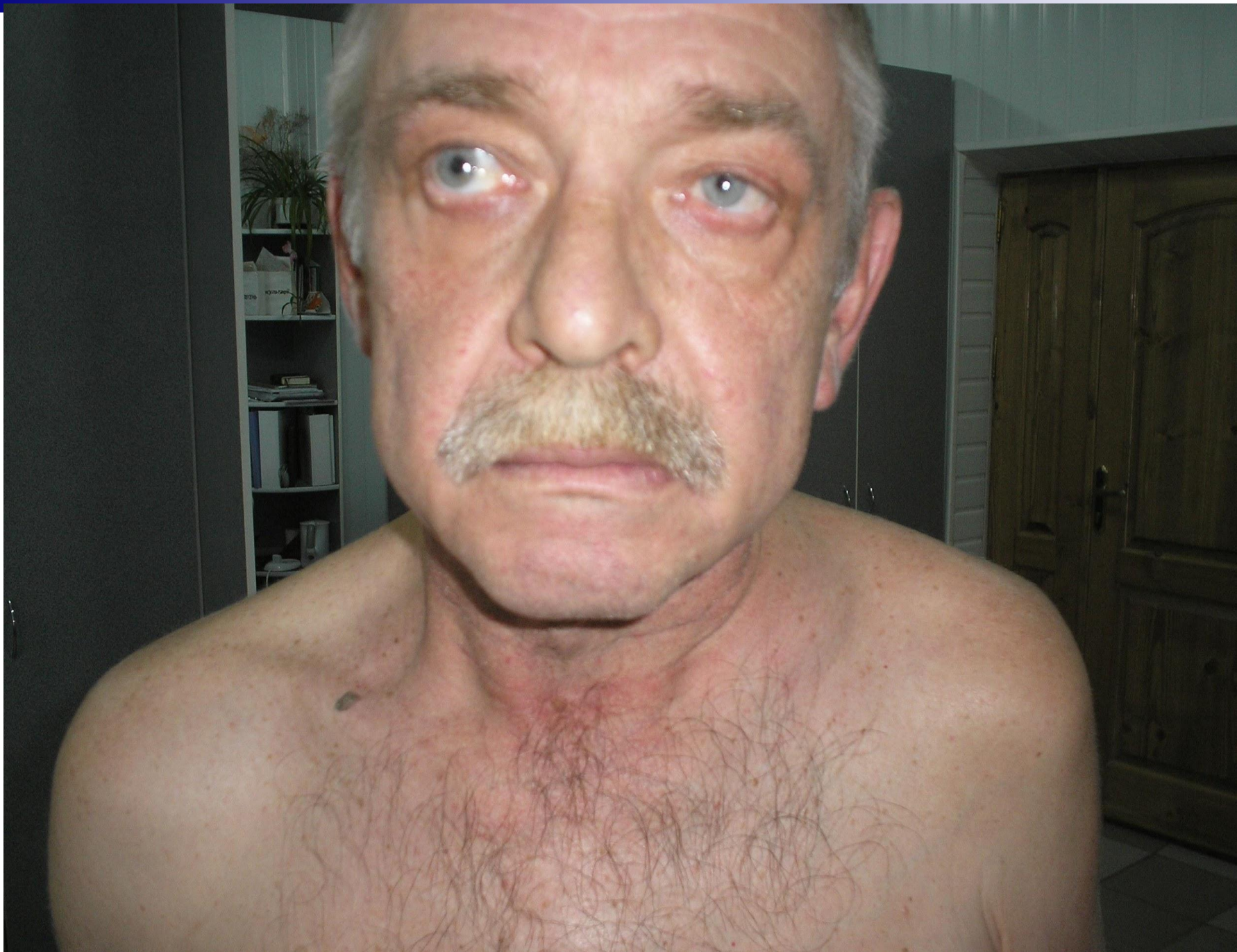
Периферичний РЛ

В доклінічний період його можливо виявити рентгенологічним обстеженням груп ризику, в яких він проявляється у вигляді тіней округлої форми в легенях субплевральної або внутрішньодолевої локалізації.

В клінічній фазі перебігу РЛ проявляється у вигляді гіпертрофічної остеоартропатії (синдром Марі-Бамбергера), проростанням в сусідні з легенями тканини, абсцедуванням, появою переважно гематогенних метастазів.

Що стосується форми *РЛ Pencilostae*, то це позалегеневий пухлинний процес, який виникає з клітин легеневої борозни з поширенням росту на верхівку легені та поперечні відростки і тіла нижніх шийних і верхніх грудних тіл хребців. В клінічний період перебігу процесу проявляється і вигляді плекситів з різко вираженим больовим синдромом.

Характеризується тріадою симптомів – верхівкова локалізація, 2 – біль в руці, 3 –синдром Горнера (птоз,міоз,енофтальм)



Виявлення і діагностика РЛ

В доклінічному періоді забезпечується обстеженням груп людей з підвищеним ризиком виникнення РЛ, а саме:

- а)- хворих з передраковими захворюваннями (хр. бронхіт, хр. пневмонія, пневмосклероз, перенесений туберкульоз, хр. абсцеси в легенях);**
- б)- осіб, які мають контакт з бластомогенними факторами;**
- в)- осіб, які проживають близько до джерел канцерогенів;**
- г)- зловживання палінням тютюну;**
- д)- з неблагополучним спадковим анамнезом;**
- е)- пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою з приводу патологічних процесів в легенях.**

Загальні передумови для направленої діагностики РЛ

При наявності клінічної симптоматики , підозрілої на РЛ, крім означених вище тестів виконують та приймають до уваги наступні орієнтири:

- 1) -фізикальні методи обстеження, якими лікар повинен добре володіти;**
- 2)-якщо патологічний субстрат в легенях незрозумілий – думати про РЛ;**
- 3)-при запаленні більш прослуховується ніж проглядається, а при РЛ – навпаки;**
- 4)-у випадках РЛ наявні ножиці між клінікою і рентгенологічними даними;**
- 5)-при рецидивуванні запалення в легенях – думай про РЛ.**

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ПРИ ПІДОЗРІ НА РЛ:

- 1. РЕНТГЕНОГРАФІЯ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ У 2 ПРОЕКЦІЯХ;**
- 2. ФІБРОБРОНХОСКОПІЯ ІЗ БІОПСІЄЮ;**
- 3. ЦИТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗІШКРЕБІВ З БРОНХІВ;**
- 4. ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОПТАТІВ З БРОНХІВ;**
- 5. УЗД ПЕЧІНКИ;**
- 6. КТ ЧЕРЕПА ПРИ НАЯВНОСТІ «МОЗКОВИХ СИМПТОМІВ»;**
- 7. Р-ГРАФІЯ КІСТОК ПРИ НАЯВНОСТІ БОЛЕЙ АБО ПРИ ПАТОЛОГІЧНОМУ НАКОПИЧЕННІ ІЗОТОПА (СЦИНТІГРАФІЯ);**
- 8. ТОРАКОСКОПІЯ ПРИ НАЯВНОСТІ ОЗНАК ПОШИРЕННЯ НА ПЛЕВРУ**
- 9. ДІАГНОСТИЧНА ТОРАКОТОМІЯ ЯК ВИКЛЮЧЕННЯ**

хірургічний метод – є методом вибору при лікуванні плоскоклітинного та залозистого РЛ:
лобектомія в I-II стадії та
пневмонектомія в III ст.

Комбінований метод - операція + гама-опромінення

забезпечує кращі віддалені результати, зменшує частоту рецидивів

(Хіміотерапія та опромінення і їх комбінація неефективна при вказаних вище формах РЛ.)

Хіміотерапія є методом вибору для лікування дрібноклітинного РЛ, особливо в комбінації з опроміненням.

Ефективність лікування РЛ (п'ятирічне виживання)

а) В залежності від методу лікування: хірургічного – 25%,
Комбінованого- 45%
променевого – 5%, хіміотерапії – 0%.

б) Хірургічного лікування в залежності від морфологічних форм РЛ:
плоскоклітинний РЛ – 30%; залозистий – 25%; дрібноклітинний – 0%.

в) Хірургічного лікування в залежності від стадії РЛ: в I стадії – 80%; в II-й – 50%; в III – 20%.

Висновки по темі.

1. Методи виявлення і діагностики РЛ в наш час доведені до досконалості – анамнез, об'єктивне обстеження, методи променевої діагностики, цитологія, бронхоскопія, біопсія. Тому вирішальне значення мають організаційні заходи, які сприяли б забезпеченню потоку хворих і груп підвищеного ризику в діагностичні центри для комплексного адекватного обстеження.

3. Необхідно уважно ставитись до феномену периферичної тіні в легенях:

Особливу увагу звертати на зірчасті рубці в легенях, з яких з часом утворюються шаровидні тіні;

Реакція лікаря на таку тінь повинна бути однозначною – абсолютні покази до операції, оскільки таку тінь дає 96 захворювань, які важко диференціювати.

4. Можлива профілактика РЛ – пропаганда шкоди паління тютюну, створення умов для тривалого збереження активності вільчастого епітелію бронха – фізкультура, спорт, свіже повітря, температура і вологість якого повинні змінюватись багато разів за добу.

Міжнародна TNM – класифікація злякісних пухлин.

T (tumor)	T1 - пухлина до 2 см або займає один шар стінки органа T2 - пухлина до 5 см або інфільтрує декілька шарів стінки T3 – пухлина більше як 5 см або проростає всі шари стінки органа чи навколишню клітковину T4 – пухлина поширюється на сусідні органи.
N (nodulus)	N0 - метастази в л/в відсутні N1 - ураження регіонарних лімфатичних вузлів N2 - передбачено для РШ, РТК, РМЗ, РЛ, РН, РСМ, раку яєчка і статевого члена та пухлин голови і шиї. N3 – визначається при РМЗ, РЛ, РН, РСМ, Р яєчка, РСЧ та пухлинах голови і шиї. M0 - віддалені метастази відсутні
M (metastasis)	M1 - наявні віддалені метастази

З метою зменшення числа класифікаційних характеристик близькі за прогнозом варіанти групують в 4 стадії: 0, 1, 11, 111, 1У.

0 стадія – це carcinoma in situ – T is/

1 стадія – відповідає T1-T2N0M0 всіх локалізацій та T1N1M0 при РШ.

11 і 111 стадії – відповідають T2-4 пухлинам при наявності N1-3 , без загальних закономірностей для всіх локалізацій.

1У стадія – відповідає T4 процесу або любе T і N при наявності віддалених метастазів.

КЛІНІЧНІ ГРУПИ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Клінічна група є умовним поняттям, яке передбачає тактику обстеження, лікування та диспансеризацію хворих на окремих етапах медичного обслуговування населення.

Розрізняють 4 клінічні групи

Кл. група 1a - охоплює усіх хворих, у яких лікар запідозрив рак. Цей символ зобов'язує його в 10-денний термін підтвердити або зняти діагноз.

Кл. група 1b - включає усіх хворих з передпухлинною патологією

Кл. група 11 - включає хворих на злоякісні новоутвори, які вимагають спеціального лікування з надією на виздоровлення (кл. гр. 11a) або ремісії (кл.гр 11).

Кл. група 111 – практично здорові люди, які закінчили радикальне лікування

Кл. група 1У - хворі у 1У стадії захворювання, які мали протипокази до застосування спеціальних методів лікування або воно виявилось неефективним