

**Государственная образовательная
организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный
медицинский университет им. М.Горького»,
республиканский онкологический центр им.
проф. Г.В.Бондаря.**

РАК ЛЕГКОГО

Рак легкого	1 350 000 (12,3%)
Рак грудной железы	1 050 000 (10,4%)
Рак толстой кишки	945 000 (9,4%)
Рак желудка	876 000 (8,7%)
Рак печени	564 000 (5,6%)
Рак предстательной железы	543 000 (5,4%)

Цель лекции

- **Дать студентам основные сведения по эпидемиологии, заболеваемости и причинам развития рака легкого.**
- **Показать длительность развития рака легкого и его доклинического периода.**
- **Охарактеризовать ранние симптомы центрального и периферического рака легкого.**
- **Обосновать необходимость активной ранней диагностики рака легкого(рентгенография, КТ, бронхоскопия).**
- **Разъяснить патогенез развития симптомов рака легкого.**
- **Сформулировать алгоритм диагностики рака легкого.**
- **Дать основные сведения о современных методах и результатах лечения рака легкого.**
- **Показать эффективность лечения рака легкого в ранних стадиях.**
- **Продемонстрировать необходимость комбинированного лечения рака легкого.**
- **Обосновать принцип онконастороженности.**
- **Объяснить необходимость профилактики рака легкого и борьбы с курением.**

За последние годы заболеваемость раком легкого мужчин увеличилась на 45%, женщин – на 75%

Страны	Мужчины	Женщины
Мали	5,3	1,5
Бразилия	67,5	14,4
США, белые	61,3	33,8
США, чёрные	99,1	38,5
Китай	56,1	18,2
Япония	39,6	10,3
Индия	14,5	3,7
Франция	67,4	7,2
Германия	70,9	10,3
Италия	82,7	14,9
<u>Украина</u>	<u>77,6</u>	<u>13,8</u>
Новая Зеландия	46,5	18,2
Новая Зеландия	99,7	72,9

Рак легкого в России и Украине

САМЫЕ РАСПРОСТРАНЁННЫЕ ТИПЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УКРАИНЕ



Летальность до года		5-летняя выживаемость			
Украина	США	Украина	США	Европа	Япония
63,9	60,0	9,4	15,8	10,9	25,6

История рака легкого



Парацельс,
1493-1541
Агрикола,
1490-1555



- Рак легкого у рудокопов Шнееберга (Саксония) и Якимова (Чехия) описан Парацельсом и Агриколой в XVI веке (**Bergkrankheit**).
- Pirchan A. и Sikl (1932) установили, что в Якимове от заболеваний легких умирают 50% рабочих урановых шахт, в 2/3 случаев при вскрытии находили рак легкого.

Основные причины возникновения рака легкого

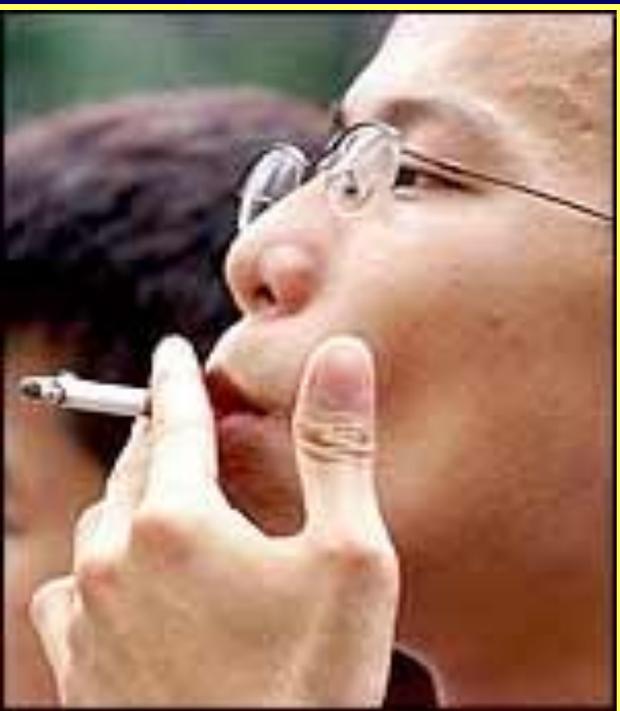
1. Курение - основная причина рака легкого в 75 % опухолей легких у мужчин и в 45% у женщин.

2. Профессиональные факторы – 40% случаев: работники газовой, горной, металлургической, кожевенной, обувной, картонной промышленности, шахтеры, металлурги, сварщики.

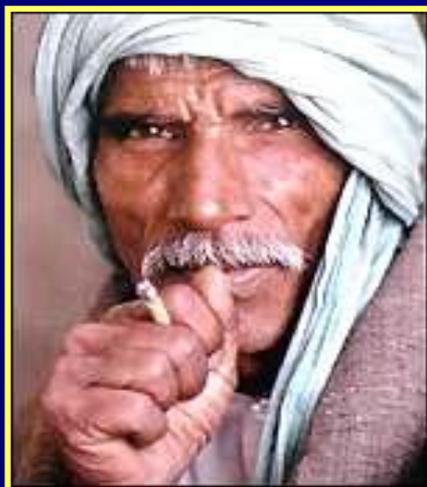
3. Загрязнение окружающей среды (воздуха) химическими и радиоактивными канцерогенами.

4. Примерно 10% случаев рака лёгкого связано с воздействием асбеста.

5. Хронические заболевания лёгких.



По данным ВОЗ ежегодно в мире более 6 млн. человек умирают от заболеваний связанных с курением, 500 тыс. из них – жертвы «пассивного курения»



«Пассивное курение» так же опасно, так как курильщик вдыхает лишь 15% табачного дыма, остальной дым пагубно воздействует на окружающих. 10-15% больных раком легкого никогда не курили.



Потребление сигарет в мире (млрд.):
1970 – 3112,
2002 - 5604,
2025 – 9000.



Основные периоды развития злокачественной опухоли легкого

- Латентный период развития рака легкого - время от начала действия канцерогенов до появления диагностируемой опухоли, продолжается 10-17 лет в зависимости от интенсивности деления опухолевых клеток.
- В половине случаев рак легкого растет до диаметра 1см.(1 млрд. опухолевых клеток) 7 и более лет.

Морфологическая классификация рака легкого

- **1.3.1. Плоскоклеточный рак (30%):** папиллярный, светлоклеточный, базалоидный, мелкоклеточный.
- **1.3.2. Мелкоклеточный рак легкого (18,2%).**
- **1.3.3. Аденокарцинома (30,7%):** ацинарная, папиллярная, солидная, смешанная, бронхиолоальвеолярная.
- **1.3.4. Крупноклеточный рак (9,4%):** нейроэндокринный, базалоидный, светлоклеточный, лимфоэпителиальноподобный.
- **1.3.5. Железисто-плоскоклеточный рак (1,5%).**
- **1.3.6. Рак с плейоморфными и саркоматозными элементами:** плейоморфный, веретеночлеточный, гигантоклеточный, карциносаркома, легочная бластома.
- **1.3.7. Карциноидные опухоли (1,0%).**
- **1.3.8. Рак бронхиальных желез (типа слюнной железы).**

Группы повышенного риска рака легкого:

- Много или длительно курящие мужчины и женщины старше 45 лет (пачка сигарет в день на протяжении 25 и более лет);
- Лица длительно страдающие хроническими заболеваниями бронхо-легочной системы;
- Работающие с профессиональными вредностями;
- Пациенты с отягощенной наследственностью.

Причины поздней диагностики рака легкого общеизвестны:

отсутствие программ скрининга;
нерегулярные рентгениследования лиц пожилого возраста и групп риска;
ошибки рентгенологов, преувеличение возможностей рентгенографии;
неполный объем исследования
несвоевременное выполнение бронхоскопии;
необоснованное противовоспалительное или противотуберкулезное лечение;
недооценка клинических проявлений;
позднее обращение больного к врачу

Опухолевые маркёры

- Изученные на сегодня маркёры РЛ не показывают достоверной специфичности.

Паранеопластические синдромы при раке легкого обусловлены выделением биологически активных веществ

- **Кожные синдромы:** гипертрихоз, акрокератоз, дерматомиозит, акантоз, легочная остеоартропатия, васкулит, герпетиформный кератит.
- **Системные синдромы:** анорексия, кахексия, потеря массы тела, лихорадка, ортостатическая гипотония, небактериальный эндокардит, системная красная волчанка.
- **Гематологические синдромы:** анемия, полицитемия, гиперкоагуляция, тромбоцитопеническая пурпура, диспротеинемия (вт.ч. амилоидоз), лейкоцитоз, лейкомоидная реакция, эозинофилез.
- **Почечные синдромы:**
- **Неврологические синдромы:** периферическая нейропатия, миастенический синдром Ламперта-Итона, некротическая миелопатия, церебральная нейропатия.
- **Эндокринные и метаболические синдромы:** синдром Кушинга, гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия, гипертензия, акромегалия, гипертиреозидизм, гиперкальцитонинемия, гинекомастия, галакторея, карциноидный синдром, гипогликемия, гипофосфатемия, молочнокислый ацидоз, гипоурикемия, гиперамлаземия.

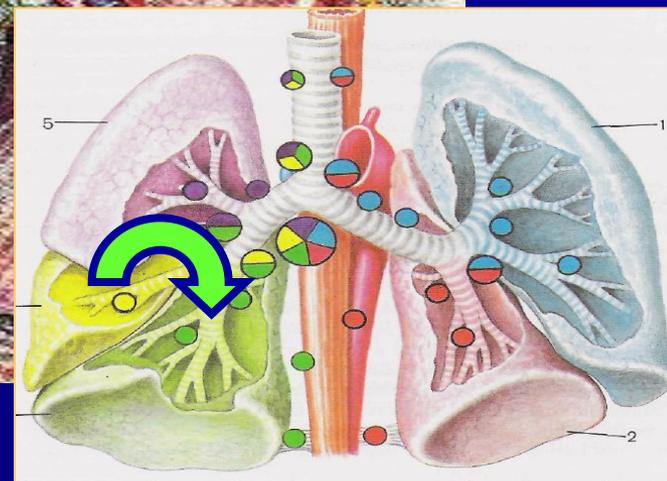
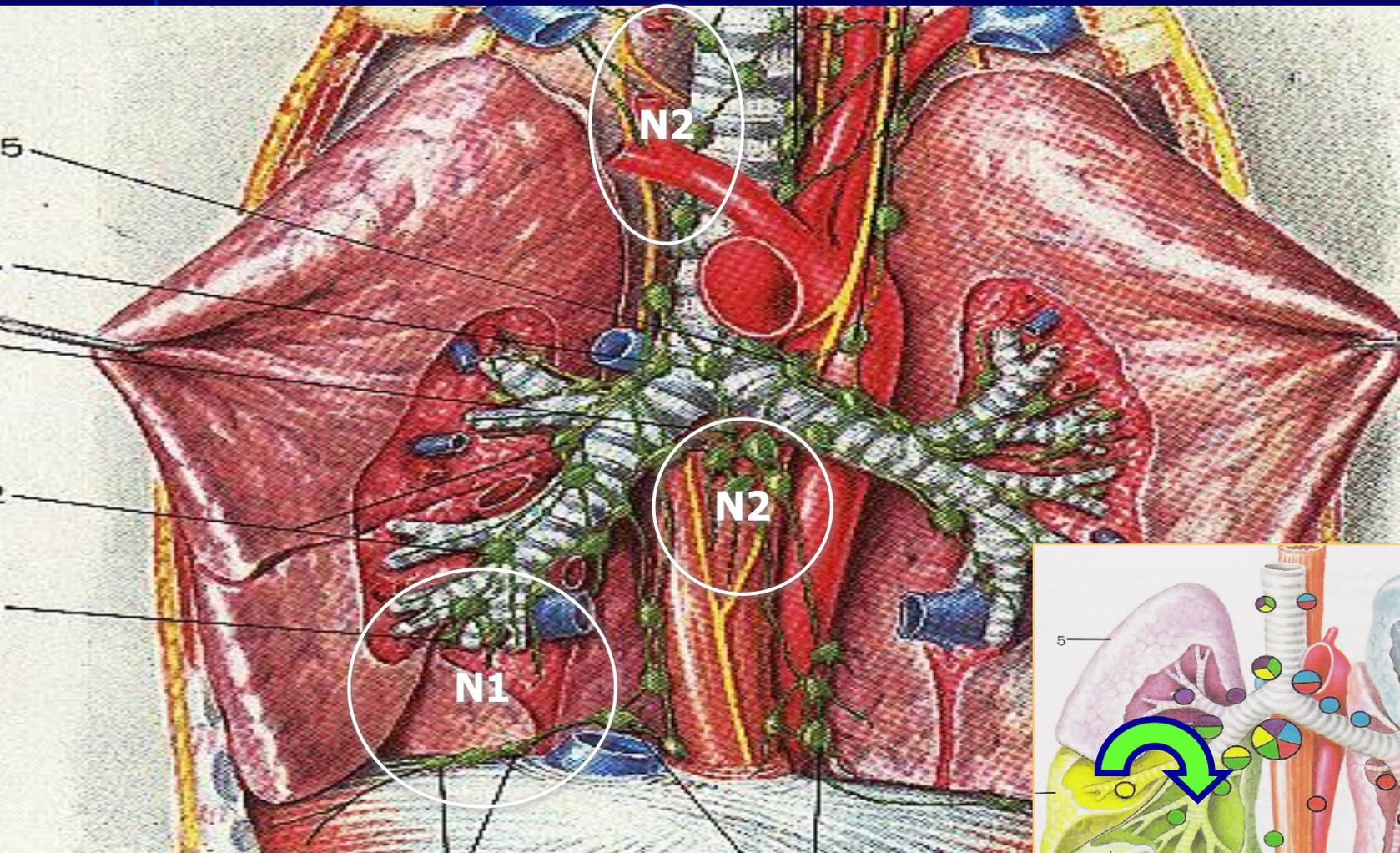
Синдром Мари - Бамбергера – боли в костях и суставах деформация ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек»



Черный акантоз и псориазический акрокератоз при раке легкого – синдром Базекса на коже кистей, стоп, лица, носа, ушей, колен, локтей, туловища - эритема, гиперкератоз, кератодермия)



Регионарные лимфоузлы легких – при радикальных операциях принято удалять все ипсилатеральные лимфоузлы



Прыгающие метастазы у 10-15% больных

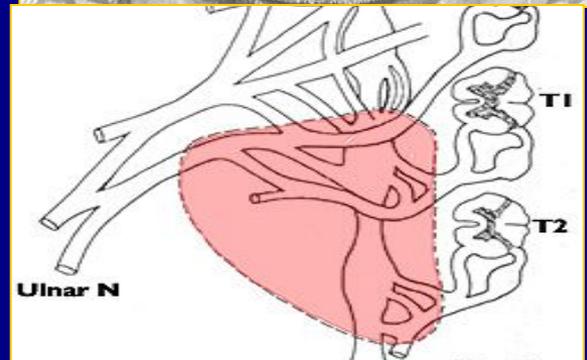
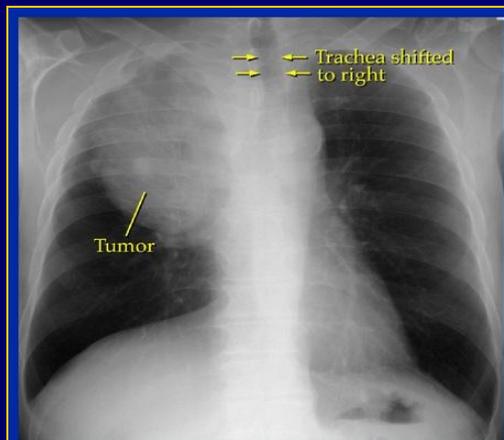
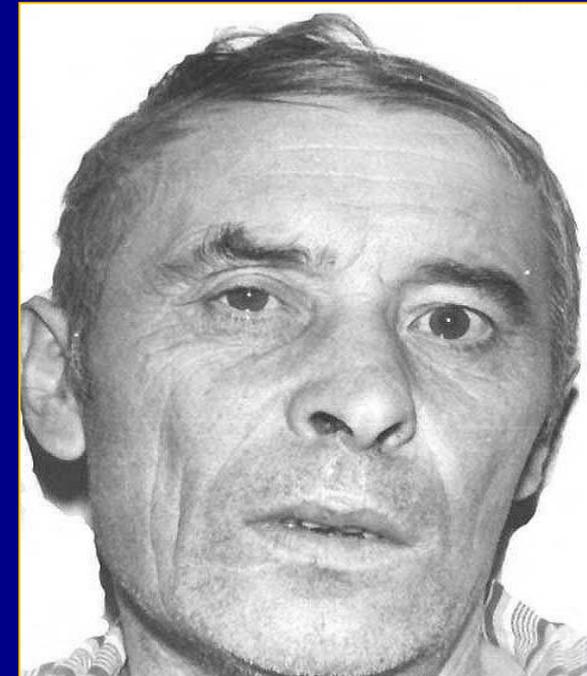
Рак легкого активно метастазирующая опухоль

Стадии	Лимфогенные метастазы	Количество пациентов
I стадия: T1-2N0M0	10 – 16%	22,0%
II стадия: T1-2N1M0 T3N0M0	30 – 40%	
IIIA стадия: T1-3N1-2M0 T4N1M0	70 – 80%	78,0%
III B - IV стадии	80-90%	

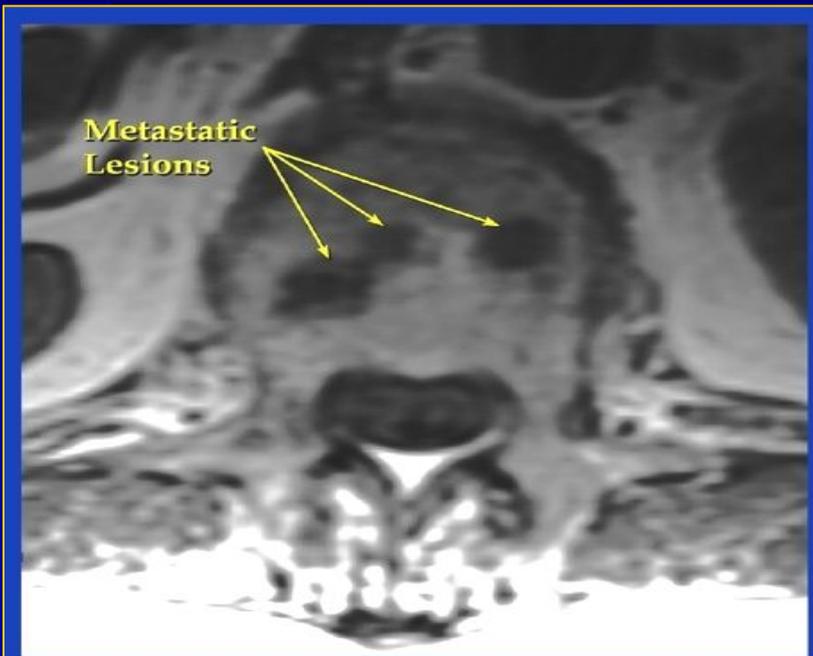
Метастазы рака легкого: в печень у 40% больных; в мозг - у 25-40%; в кости - у 15-20%; в надпочечники - у 25-30%; в почки - у 15-20% больных.

Синдром сдавления верхней поллой вены при «медиастиальной» форме рака легкого

Рак верхушки легкого синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм) справа



Метастазы рака легкого в надпочечники, ГОЛОВНОЙ МОЗГ, ПОЗВОНОЧНИК

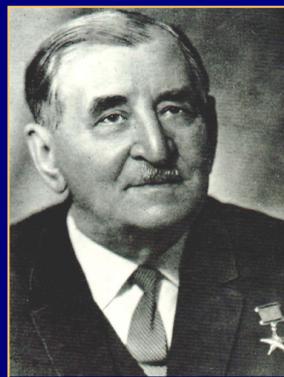


Клинические формы рака легкого

Центральный рак легкого (40-60%) - опухоль развивающаяся в слизистой крупного (главного, долевого, сегментарного) бронха, сопровождающаяся обтурацией бронха с развитием бронхо - обтурационного синдрома: эндобронхиальный, перибронхиальный, разветвленный рак.

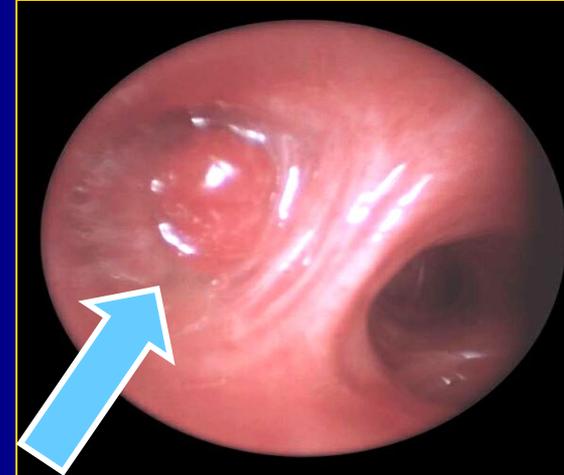
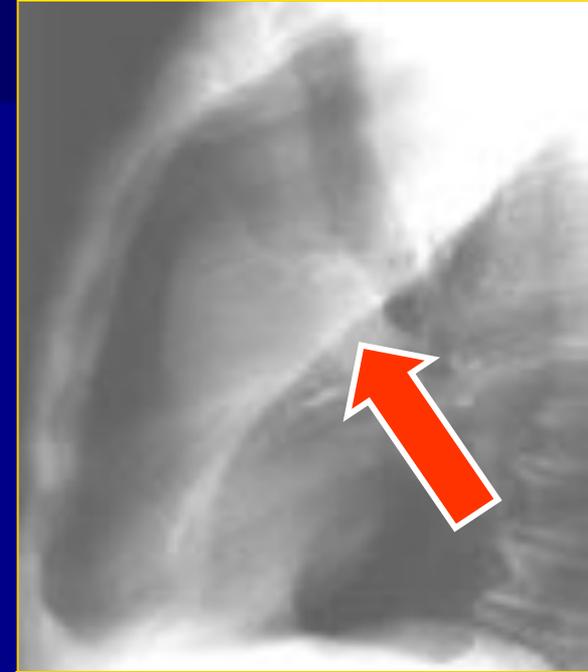
Периферический рак легкого (40-50%) – опухоль развивающаяся в слизистой мелкого и мельчайшего бронха и растущая в виде узла расположенного в периферийных отделах легкого: узловой, пневмониеподобный рак; рак верхушки легкого (Панкоста).

Атипичные формы рака легкого (5-10%): медиастинальная – проращение средостения, костная форма- обширное поражение костей, мозговая- метастатическое поражение головного мозга и т.д.

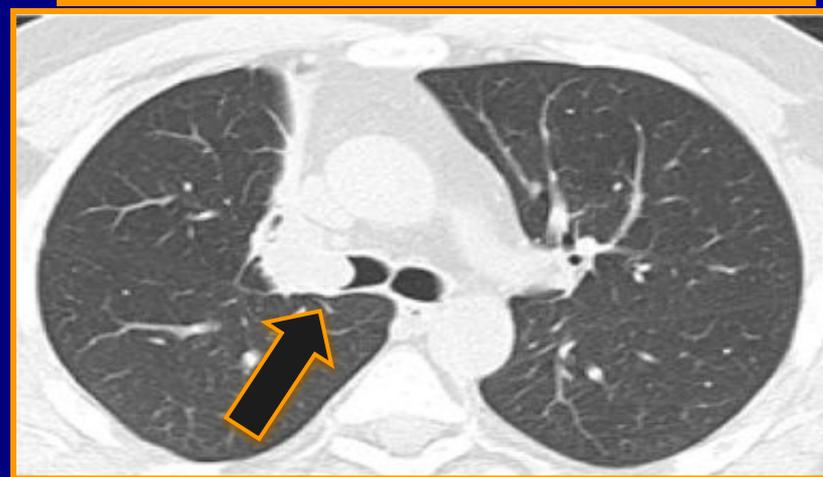
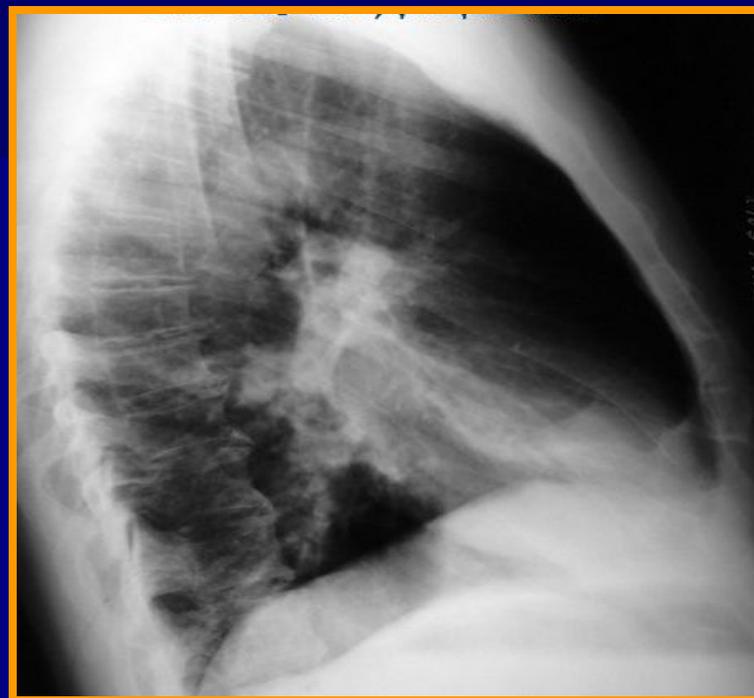
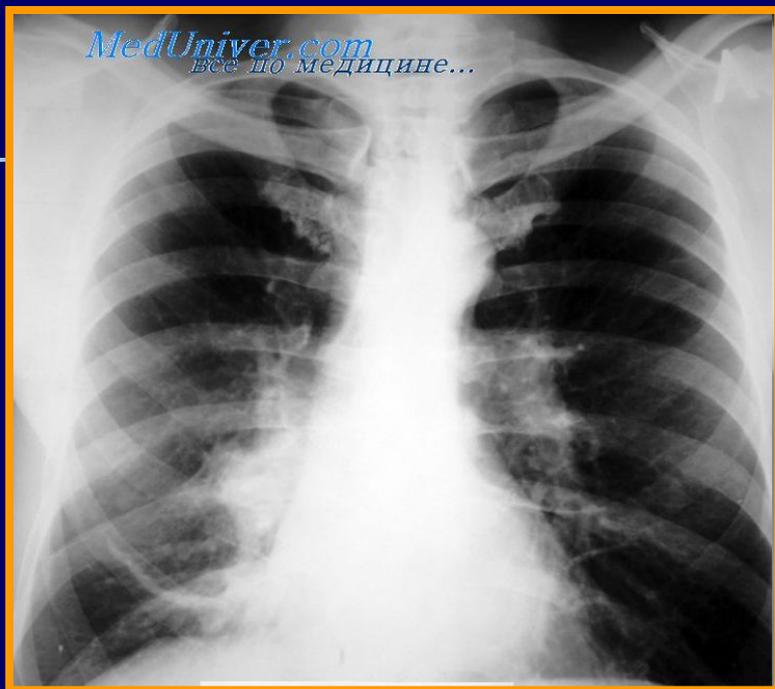


Александр Иванович Савицкий (1887-1973) - один из основателей российской школы онкологов, разработал клинко-анатомическую классификацию рака легких, понятие о “синдроме малых признаков” при раке желудка, методы комбинированного лечения опухолей различных локализаций.

Центральный рак легкого – развивается в крупном бронхе, сопровождается обтурацией бронха и бронхо-обтурационным синдромом, вызывает кашель, кровохарканье, субфебрилитет, на рентгенограммах опухоль вначале практически не видна



Центральный рак легкого развивается в крупном бронхе - опухоль главного бронха справа



Развитие бронхообтурационного синдрома при центральном раке обусловлено постепенным сужением просвета бронха опухолью (фаза вентиляционного стеноза) с последующим (через 12-22 мес) развитием ателектаза

**Вентильный стеноз:
одышка, кашель,
кровохарканье,
субфебрилитет,
ослабление дыхания
и голосового
дрожания,
хрипы
на входе и
выдохе,
перкуторно
эмфизема**



Периферический рак легкого – развивается в мелком бронхе и растет экзобронхиально в виде узла. В ранних стадиях протекает бессимптомно, симптомы (боли, кашель, кровохарканье) появляются при прорастании грудной стенки, средостения, крупных бронхов и сосудов, хорошо виден на рентгенограммах

Рентгенограмма



Компьютерная томограмма



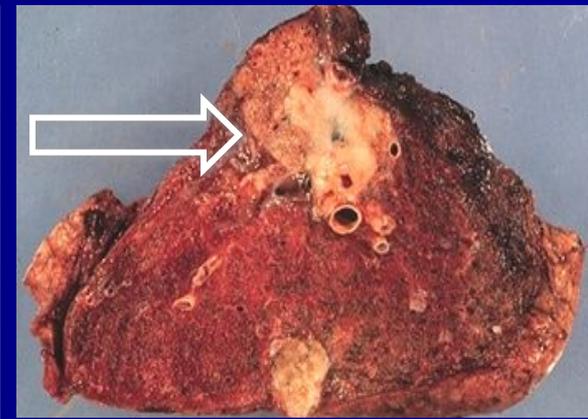
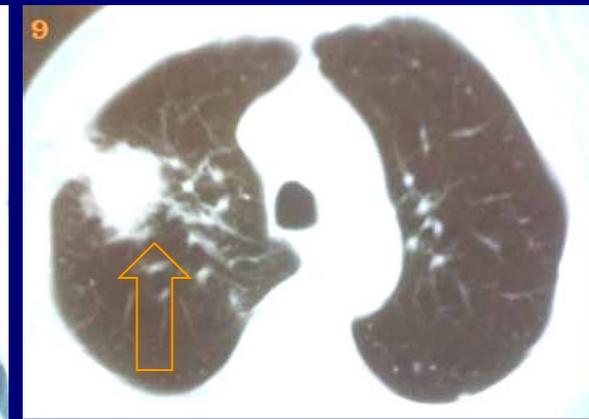
Макропрепарат



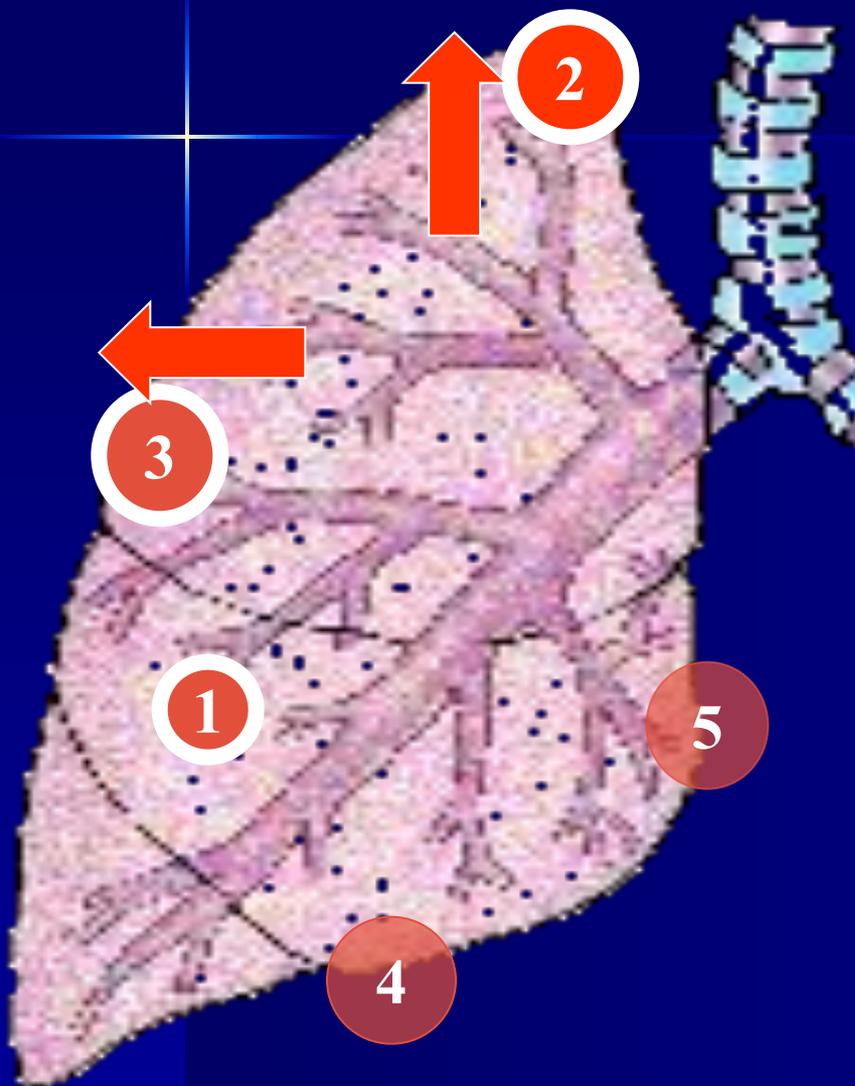
7



9



Периферический рак легкого

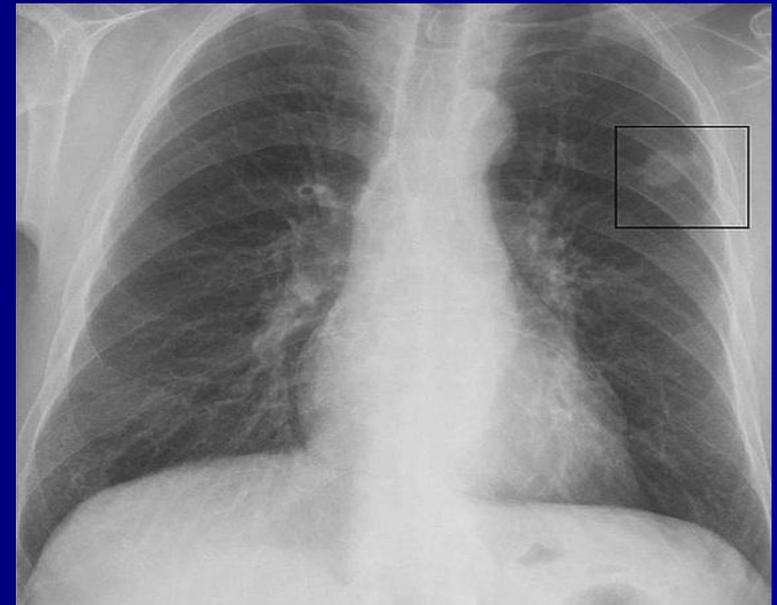
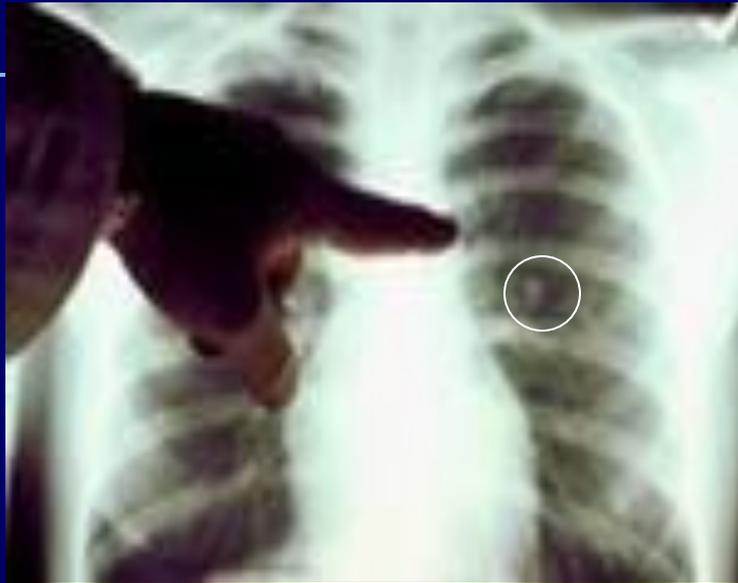


Периферический рак исходит из мелких бронхов и растет в виде узла в периферийных отделах легкого(1).

В ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно, симптомы(боли, кашель, кровохарканье) появляются при прорастании грудной стенки, крупных бронхов и сосудов(2,3).

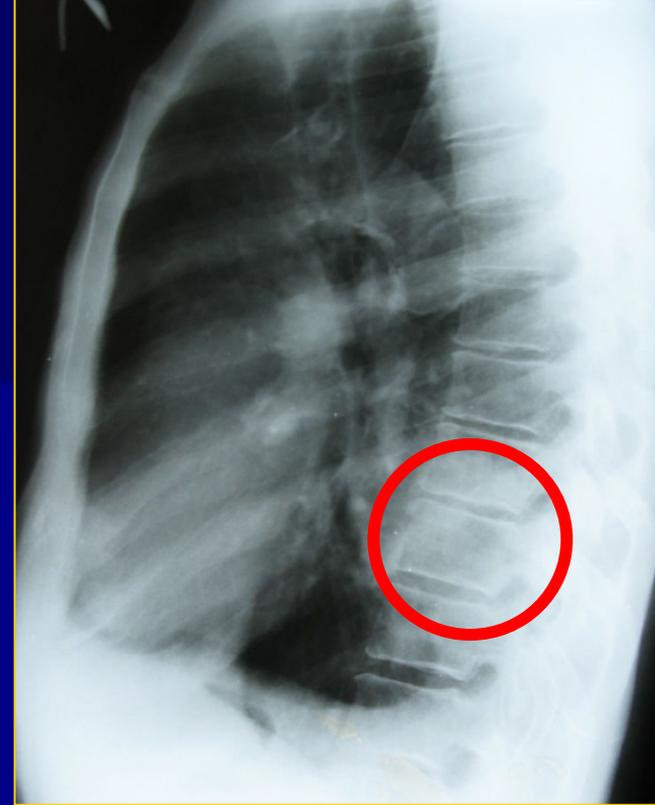
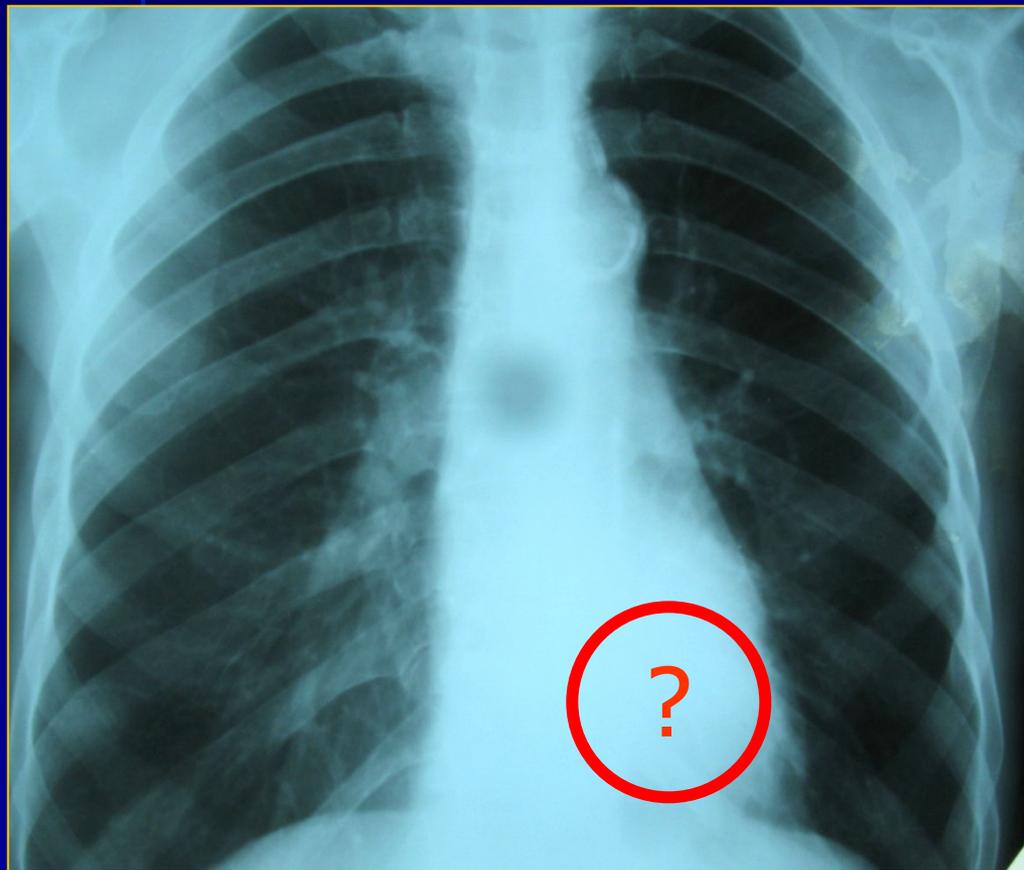
Периферическая опухоль выявляется на рентгенограммах в 2 проекциях, может скрываться за тенью диафрагмы, сердца, средостения(4,5)

Периферический рак легкого



Диагностика рака легкого - необходимость рентгенографии в 2 проекциях

Опухоль не видна на прямой рентгенограмме, но хорошо видна на боковом снимке и на КТ.



Скрининг (ранняя доклиническая диагностика) рака легкого – низкодозовая компьютерная томография

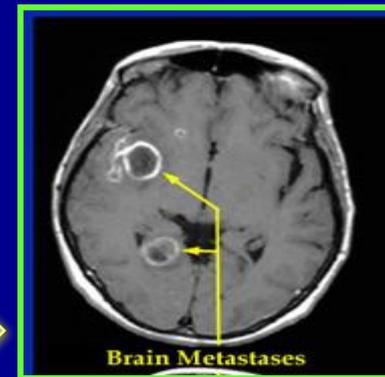
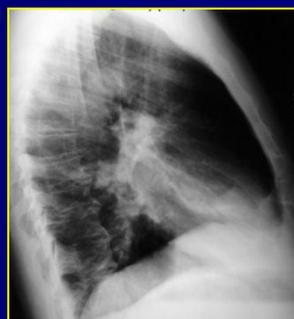
- Опубликованные в 2011 г. результаты американского исследования NLST показали возможность снижения смертности от РЛ. В исследовании в 2002 - 2004 гг. в 33-х медицинских центрах США включено 53454 человек в возрасте 55 - 74 лет, курящих или куривших в прошлом, с никотиновой нагрузкой, пачка сигарет в день в течение 30 лет.
- В исследуемой группе (N=26722) проводилась низкодозовая КТ легких, в контрольной (N=26732) – рентгенография грудной клетки в прямой проекции - раз в 1 год, 3 года подряд.
- Частота позитивных результатов составила 24,2% для КТ и 6,9% для рентгенографии (позитивный – некальцифицированный очаг не менее 4 мм. в диаметре при КТ и любой некальцифицированный очаг при рентгенографии).
- Хотя бы один позитивный результат был в 39,1% при КТ и в 16% при рентгенографии. 96,4% позитивных результатов при КТ и 94,5% при рентгенографии были ложными (не выявлен рак).
- В исследуемой группе выявлено 1060 случаев РЛ, в контрольной – 941, относительное снижение риска смерти от РЛ при 3- кратном проведении низкодозовой КТ составило 20,0%.
- Количество людей, которые должны пройти НКТ - скрининг, для предотвращения одной смерти от РЛ, составляет 320 человек.
- В опубликованном в 2011 году анализе крупнейшего скринингового исследования PLCO, в группе людей, соответствующих критериям включения в исследование NSLT, показано, что влияние рентгенографического скрининга на смертность от рака легких отсутствует.

Выявление и диагностика рака легкого

Жалобы:
кашель,
кровохарканье,
субфебрилитет,
одышка...

Плановая
рентгеног
рафия

Повторные
пневмонии



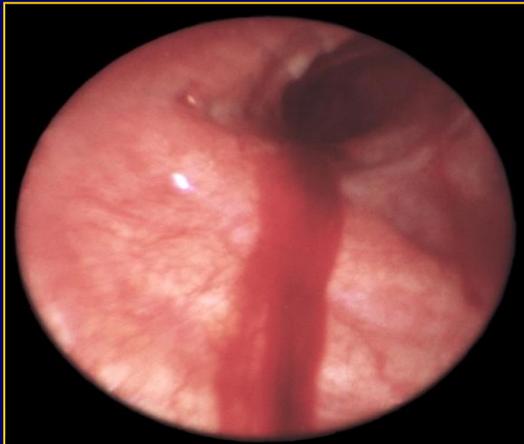
Бронхоскопия – простой и доступный метод диагностики рака легкого (морфологическое исследование биоптатов и промывных вод на БК и АК)

Бронхоскопия выполняется под местной анестезией 10% аэрозолем лидокаина и 1-2% раствора лидокаина. После убеждения в переносимости лидокаина анестезируются носовые ходы, корень языка, глотка до появления «комка» и онемения глотки. Далее впрыскиванием лидокаина на вдохе выполняется анестезия голосовых связок и трахеи. Бронхоскоп вводится через свободный носовой ход и через голосовую щель на вдохе в трахею. Далее анестезия выполняется поэтапно по мере исследования.

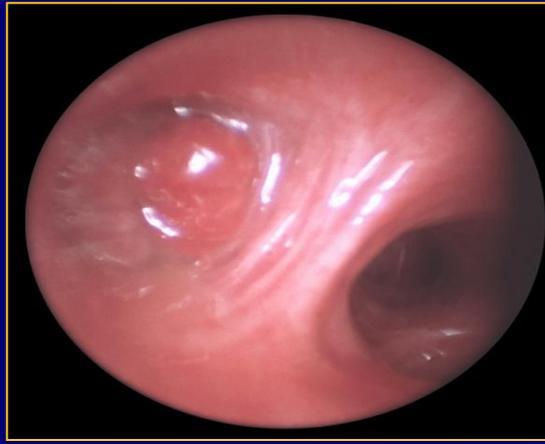


Бронхоскопия в диагностике рентгеннегативного рака легкого

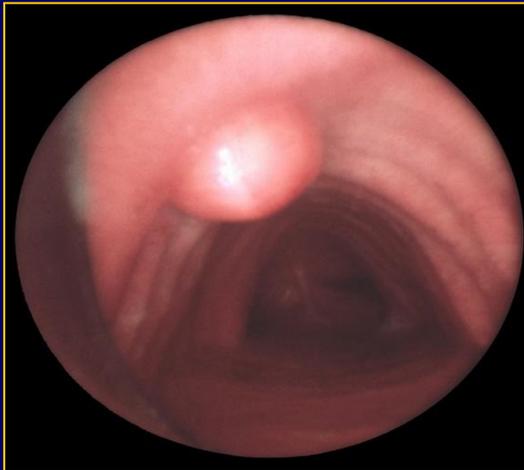
Кровотечение Опухоль бронха



Полип трахеи

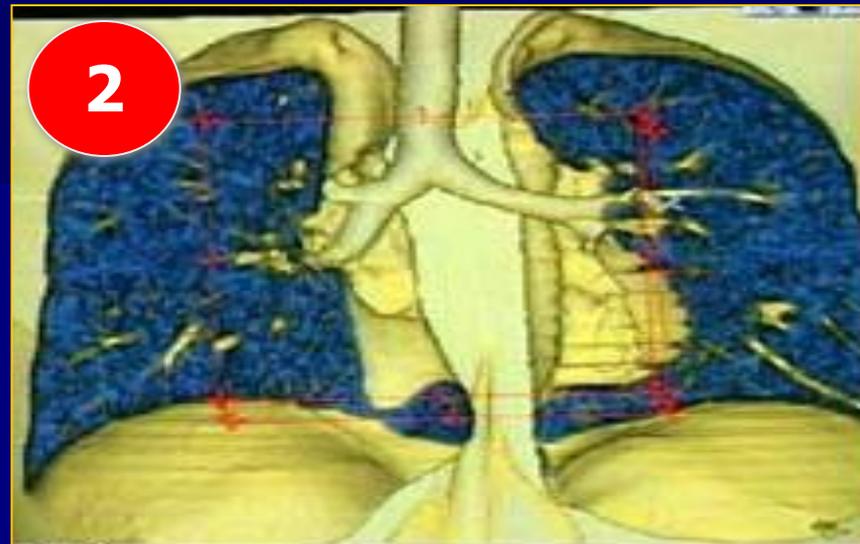


Бронхолит

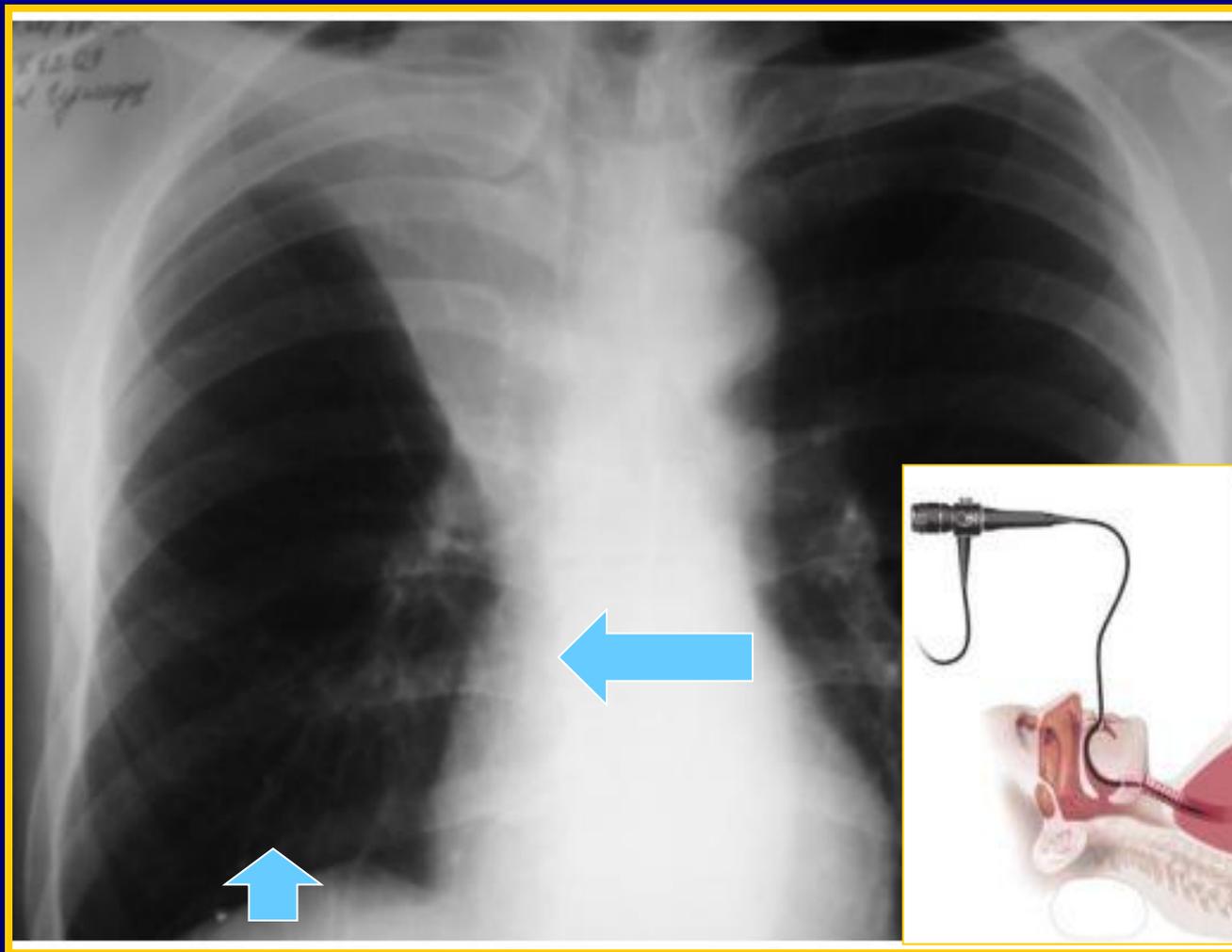


Виртуальная бронхоскопия

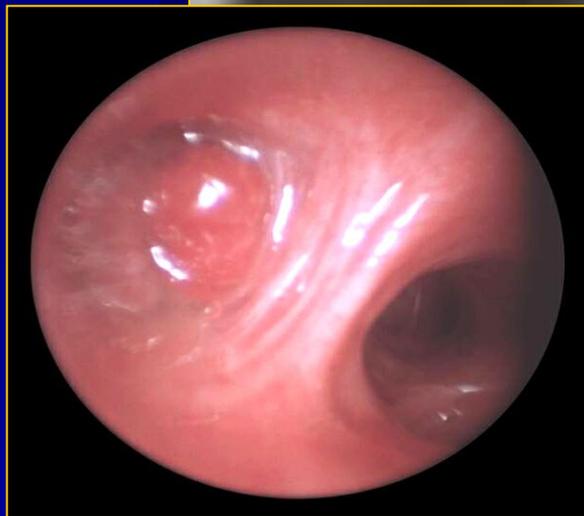
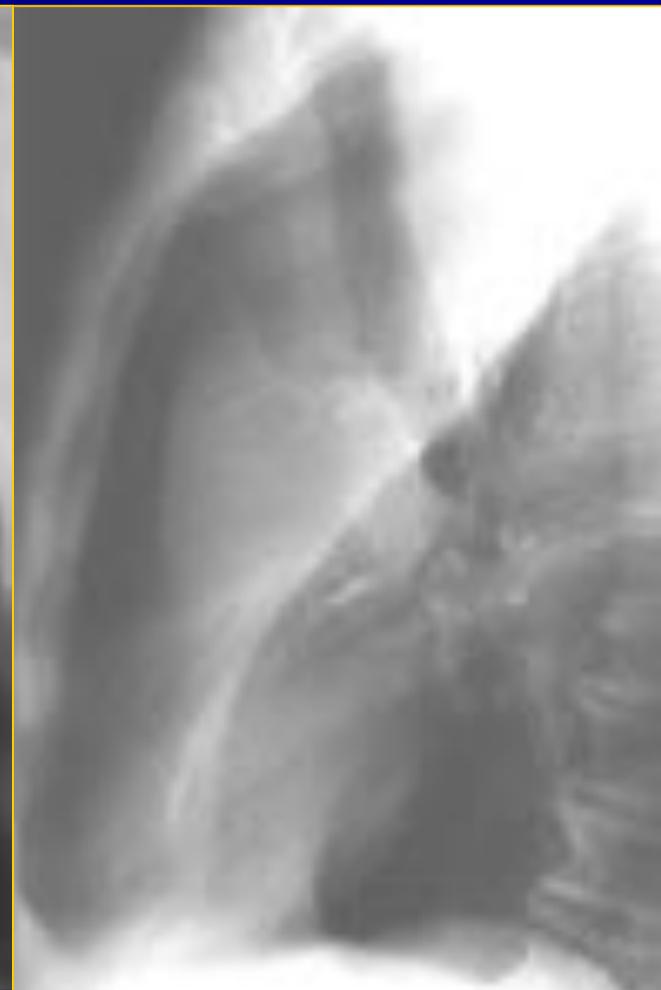
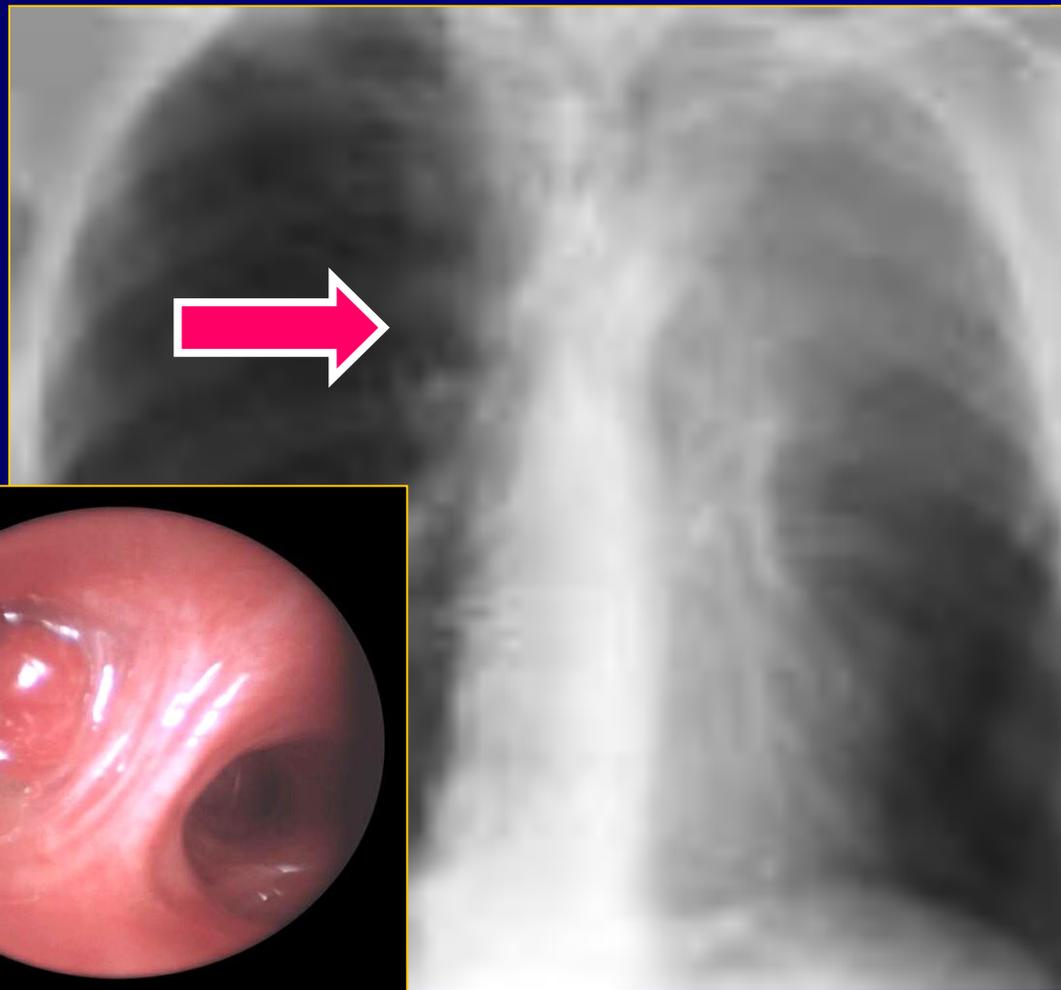
Рис.1. КТ и 3-х мерное изображение легких.
Рис.2. 3-х мерное изображение легких.
Рис.3. Виртуальная бронхоскопия



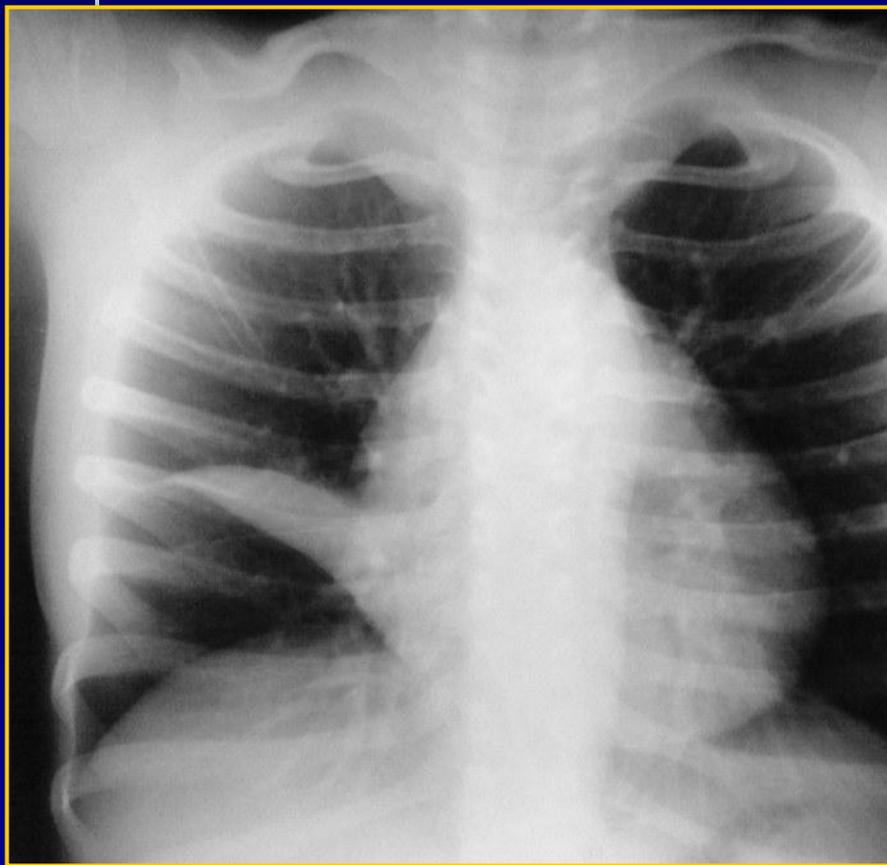
Рентгенограмма при ателектазе верхней доли правого легкого



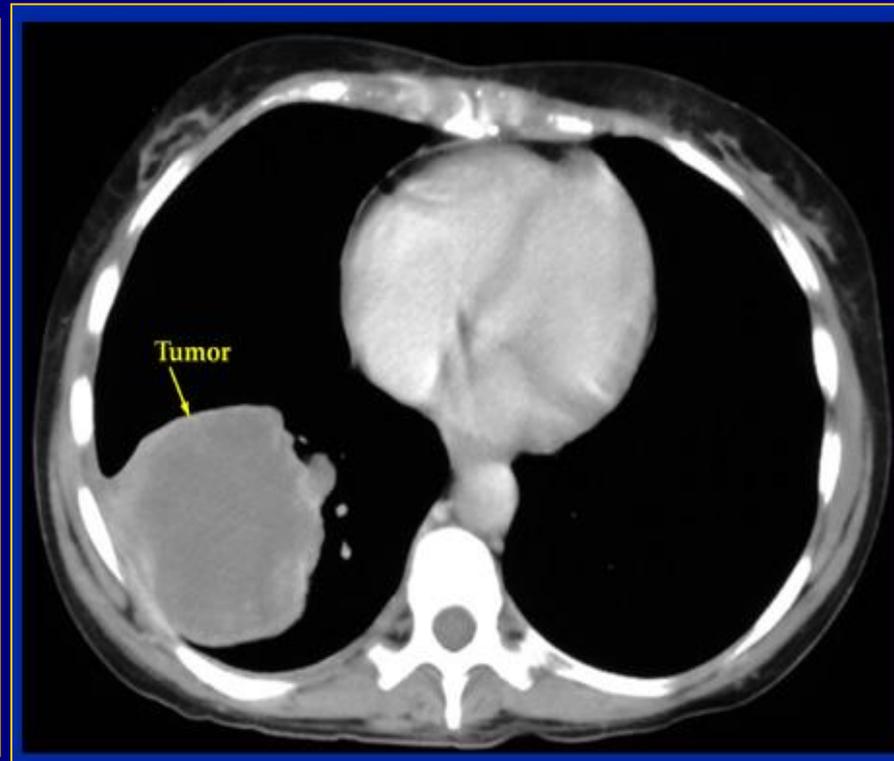
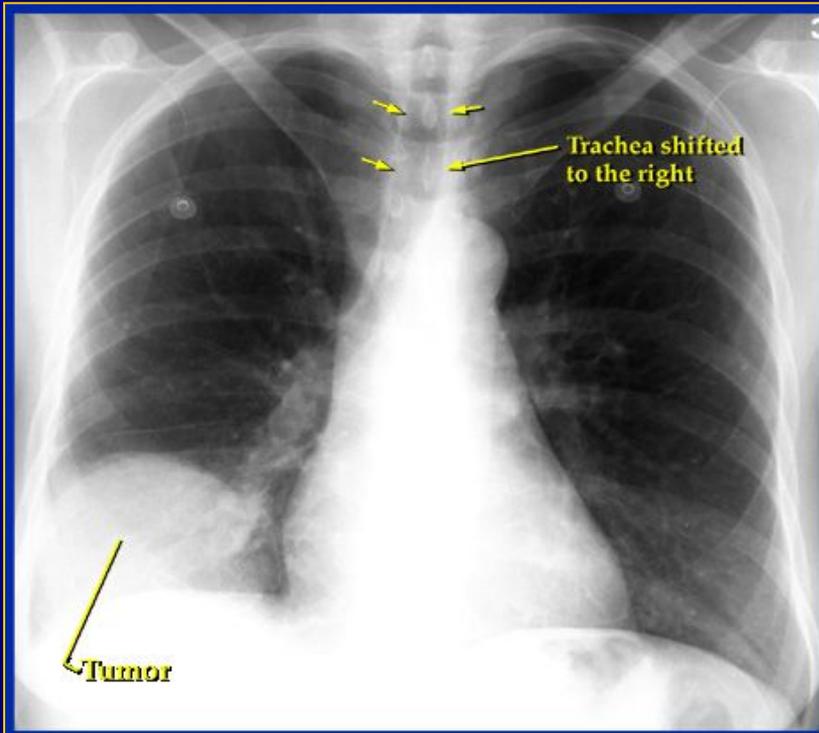
Рентгенограмма при ателектазе верхней доли слева



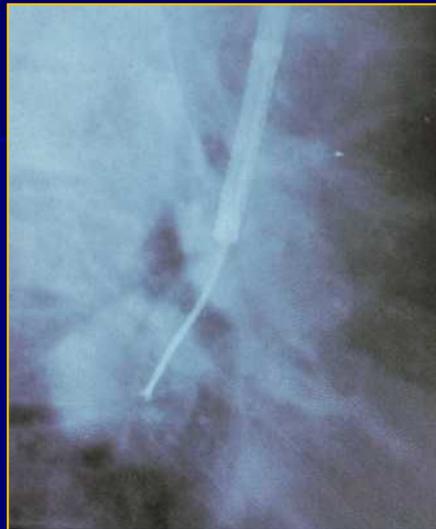
Рентгенограмма и эндоскопическая картина при ателектазе средней доли правого легкого, опухоль на снимке не видна



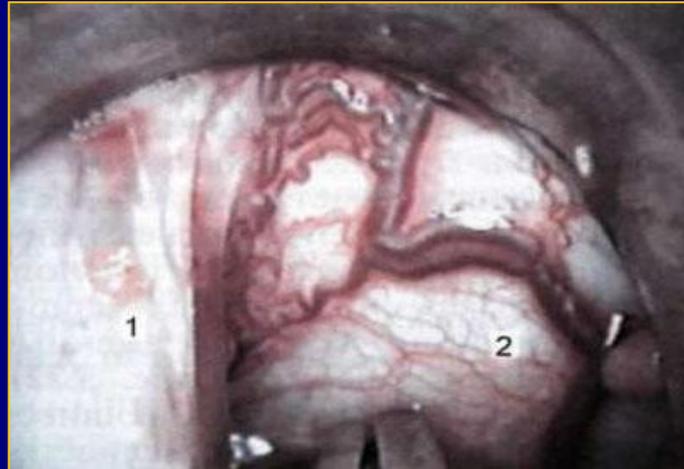
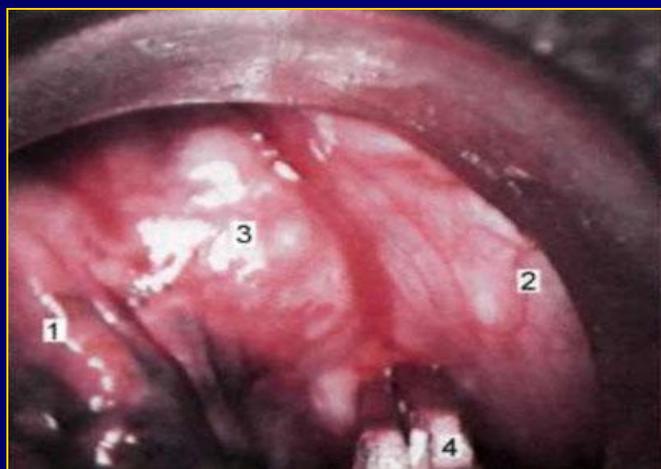
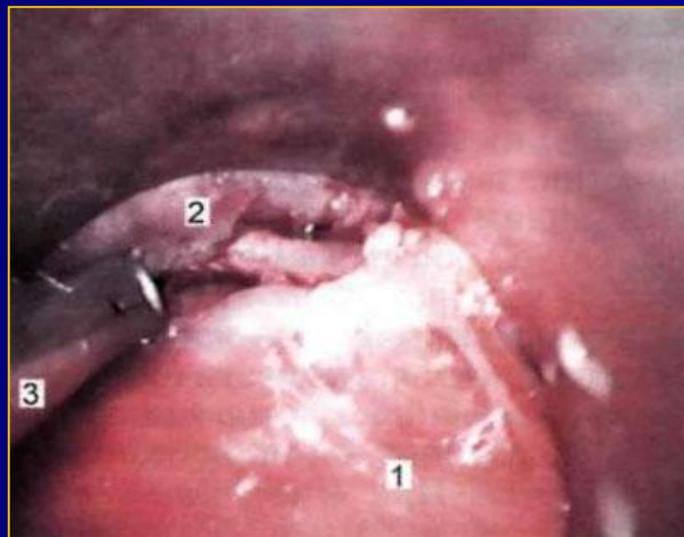
Рентгенография и компьютерная томография при периферическом раке легкого



Трансбронхиальная биопсия периферической опухоли легкого и пункционная биопсия под контролем КТ



Медиастиноскопия или видеотоакопсия исследование медиастинальных лимфатических узлов

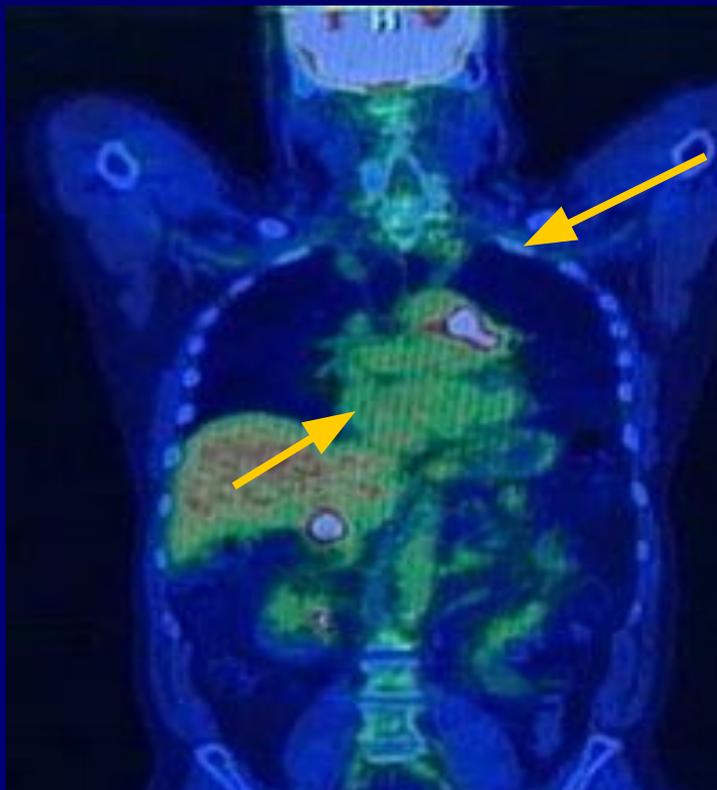


В
50-80%
случаев
л/у

средост
ения
окаыва
ются
не
метаста
-
тически
ми

Позитронно-эмиссионная томография

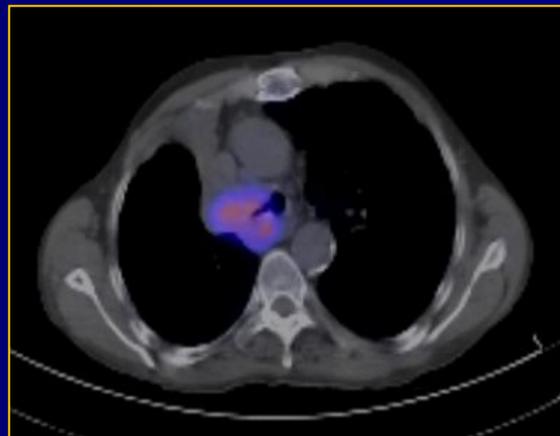
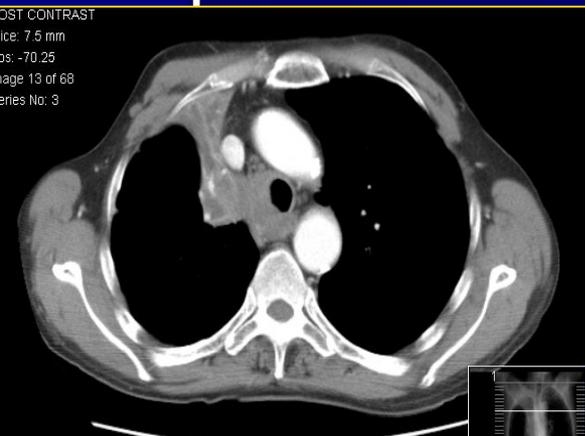
^{18}F - фтордезоксиглюкоза (ФДГ) обладает оптимальными характеристиками для использования в ПЭТ: большим периодом полураспада и меньшей энергией излучения. Небольшой период полураспада фтора-18 позволяет получать контрастные ПЭТ-изображения при низкой дозовой нагрузке. Период полураспада ^{18}F обеспечивает возможность транспортировки РФП из централизованного места производства в клиники и институты, имеющие ПЭТ-сканеры.



Радиоизотопная сцинтиграфия в диагностике метастатического поражения скелета при раке легкого



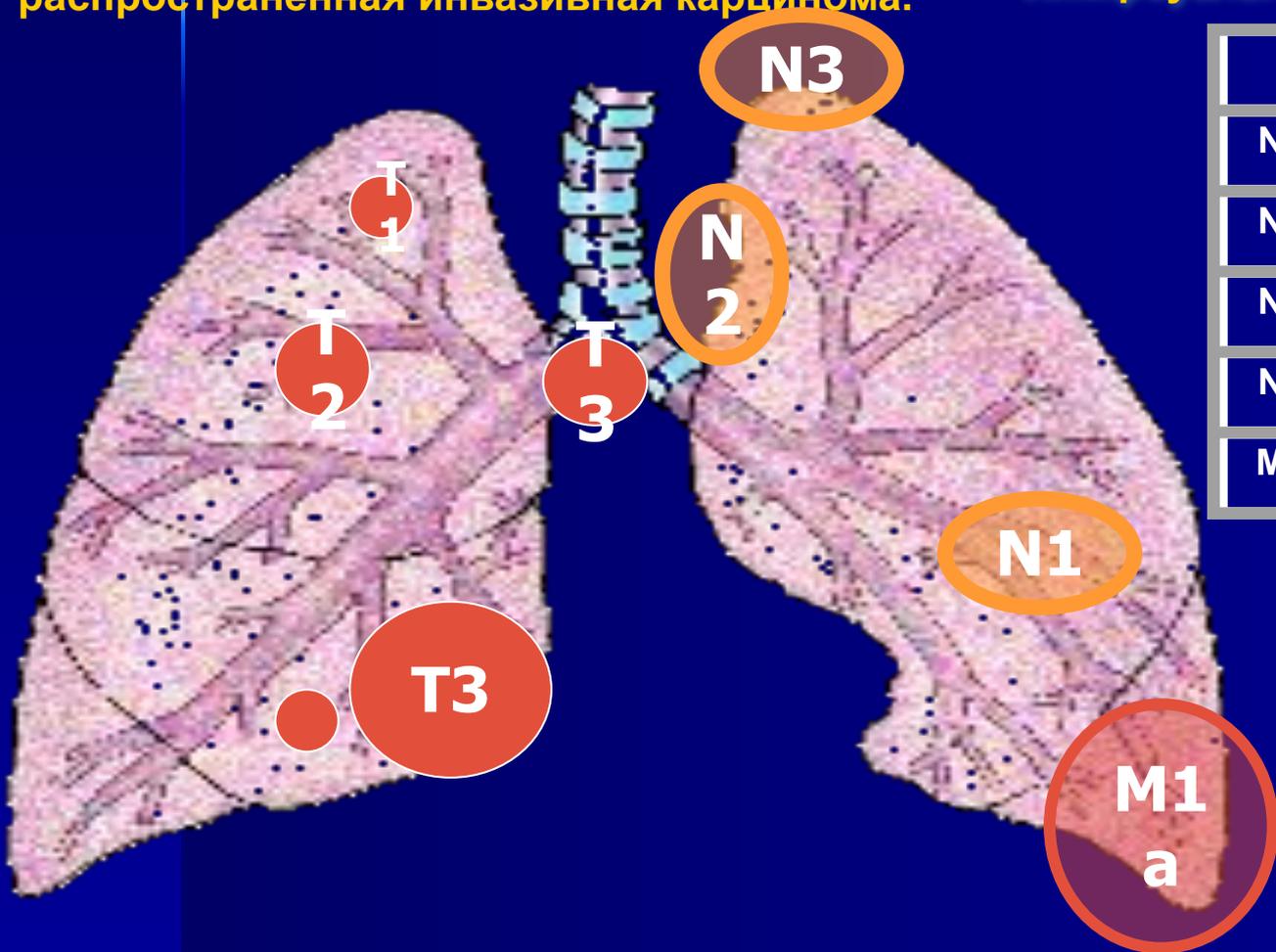
OST CONTRAST
ice: 7.5 mm
os: -70.25
age 13 of 68
eries No: 3



Классификация TNM рака легкого(7 редакция)

T1a – опухоль до 2 см., T1b – 2-3см. T2a – 3-5 см. T2b-5-7см., или распространяется на главный бронх далее 2 см. от карины, ателектаз доли. T3 – опухоль более 7см. распространяется на перикард, грудную стенку, диафрагму или главный бронх ближе 2 см. от карины, ателектаз легкого, еще одна опухоль в той же доле. T4 – распространенная инвазивная карцинома.

N1-метастазы в бронхо-пульмональные;
 N2-метастазы в паратрахеальные, медиастинальные, бифуркационные;
 N3 – метастазы в контрлатеральные или надключичные лимфоузлы



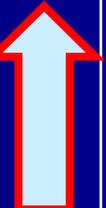
	T1	T2	T3	T4
N0	I A	I B	II B	III B
N1	II A	II B	III A	III B
N2	III A	III A	III A	III B
N3	III B	III B	III B	III B
M1	IV	IV	IV	IV

M0 – отдаленные метастазы отсутствуют,
 M1a – отдельный узел в контрлатеральном легком, диссеминация по плевре, верифицированный плеврит, перикардит;
 M1b- отдаленные метастазы.

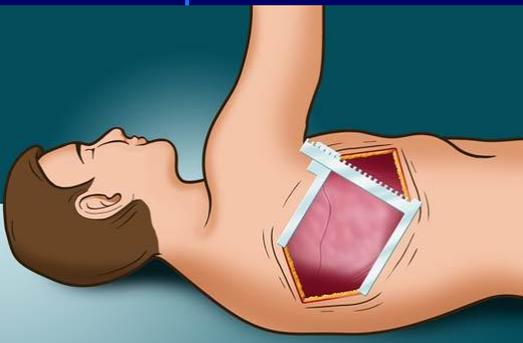
Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого

- Радикальная операция (лоб-, билоб-, пневмонэктомия с ИЛ) при РЛ – возможна только у 15 – 20% больных.
- Анализ результатов 8815 радикальных операций при НМРЛ в 17 ведущих торакальных клиниках мира, показал, что 5-летняя выживаемость больных не превышает 29,9%.
- Данные 10 клиник мира (N=881), показали, что после радикальных операций выживаемость пациентов III стадии составляет 11,4%.
- Улучшения выживаемости за последние 30 лет не наблюдается.
- Эти данные подтверждают необходимость методов, развивающихся в

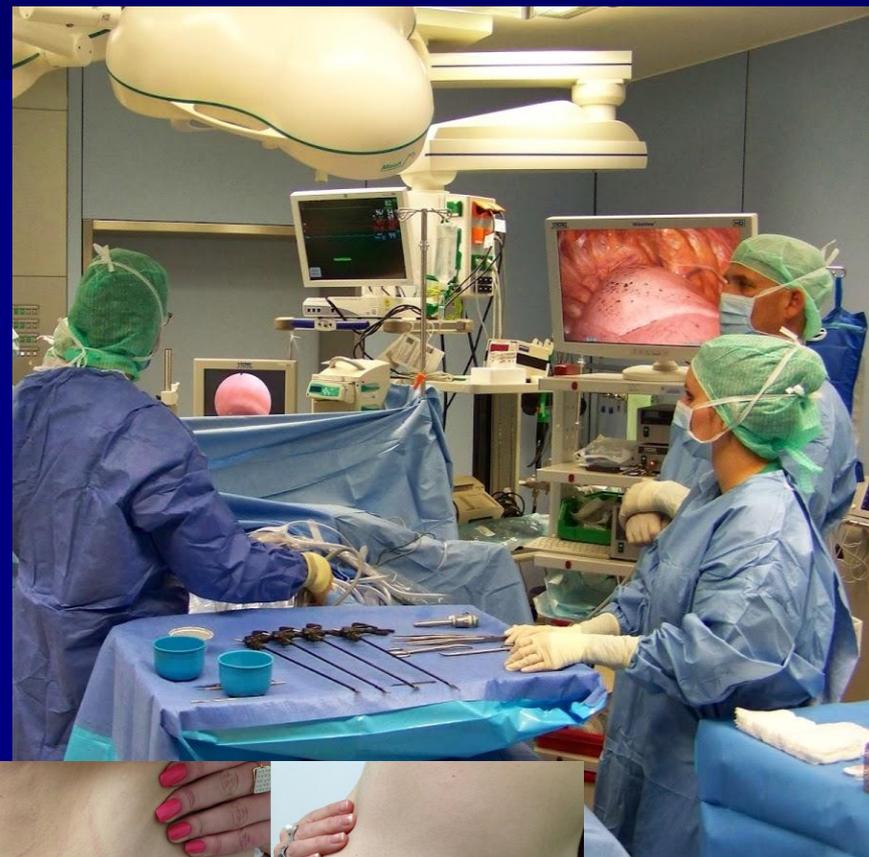
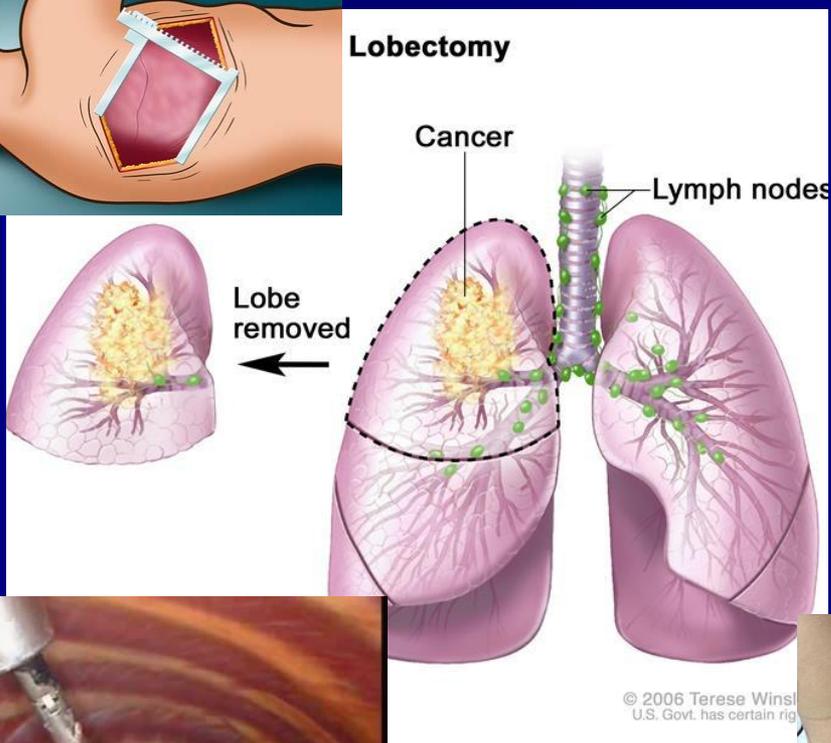
5-летняя выживаемость больных НМРЛ после хирургического лечения

Авторы и год публикации	5-летняя выживаемость, %			
	I ст.	II ст.	III ст.	Все стадии
Вагнер Р.И., 1973	70,0	41,0	15,6	32,1
Петерсон Б.Е., 1976	48,5	41,3	18,4	-
Шеляховский М.В., 1976	61,9	41,9	9,4	-
Шулутко М.Л., 1981	49,1	24,4	8,0	-
Di Giorgio, 1988	49,1	24,5	10,9	-
Nakanishi R, 1991	64,1	44,1	22,1	40,2
Безозов Х.С., 1992	33,5 	24,8 	18,0 	26,7 
Харченко В.П., 1994	69,9	29,8	22,2	-
Baltrami V., 1994	60,0	29,0	20,9	-
Mountain C F, 1994	62,0	41,0	31,0	-
Riquet M., 1997	56,0	46,6	20,8	45,8
Трахтенберг А.Х., 2000	63,4	43,5	22,1	33,6
Давыдов М.И., 2001	53,0	37,5	22,6	-

Пневмон- или лобэктомия открытая и видеоторакоскопическая (VATS) с ипсилатеральной лимфодиссекцией



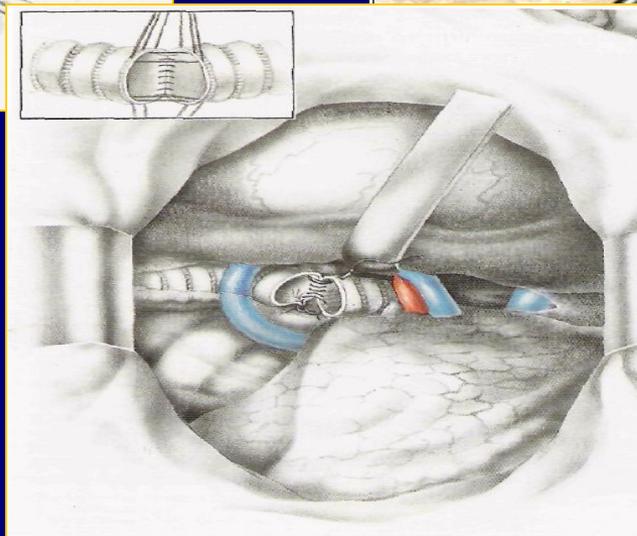
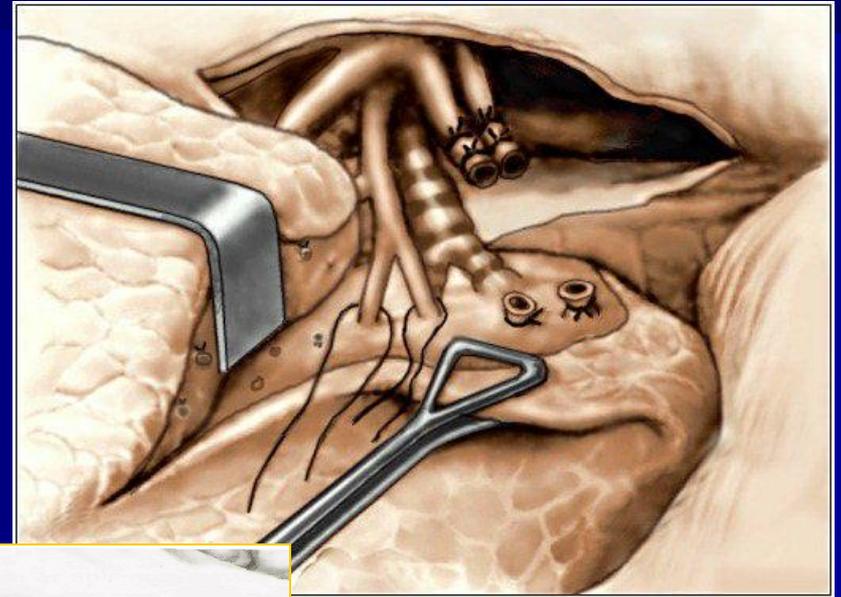
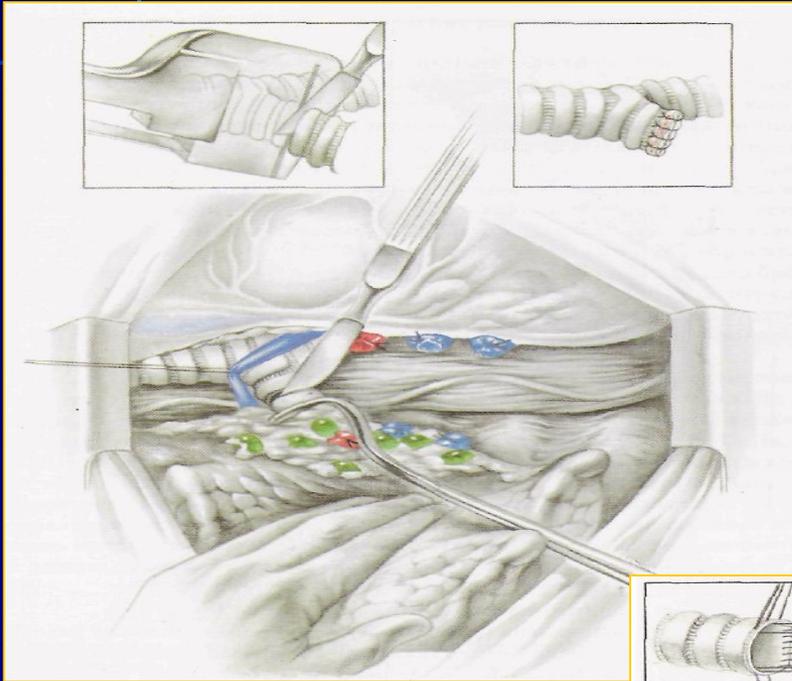
Lobectomy



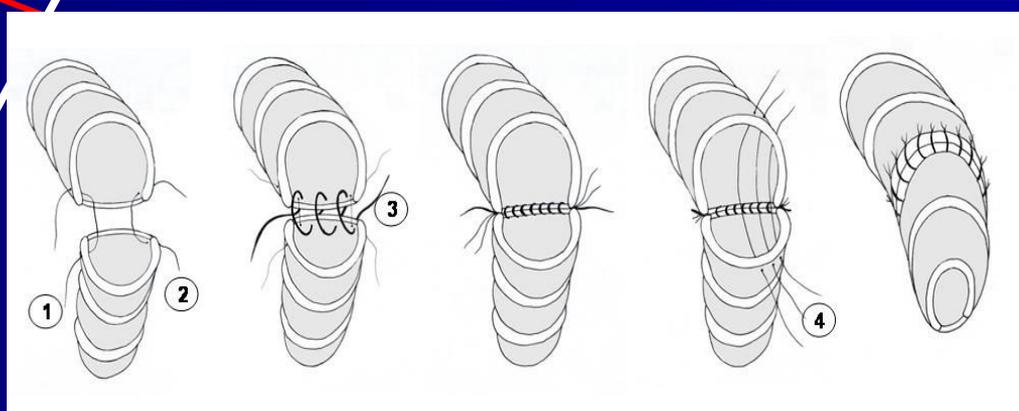
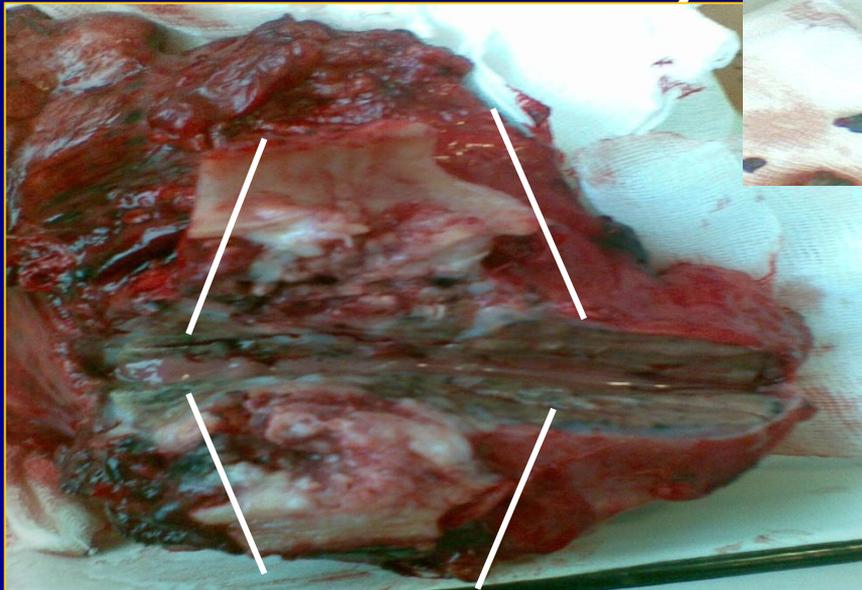
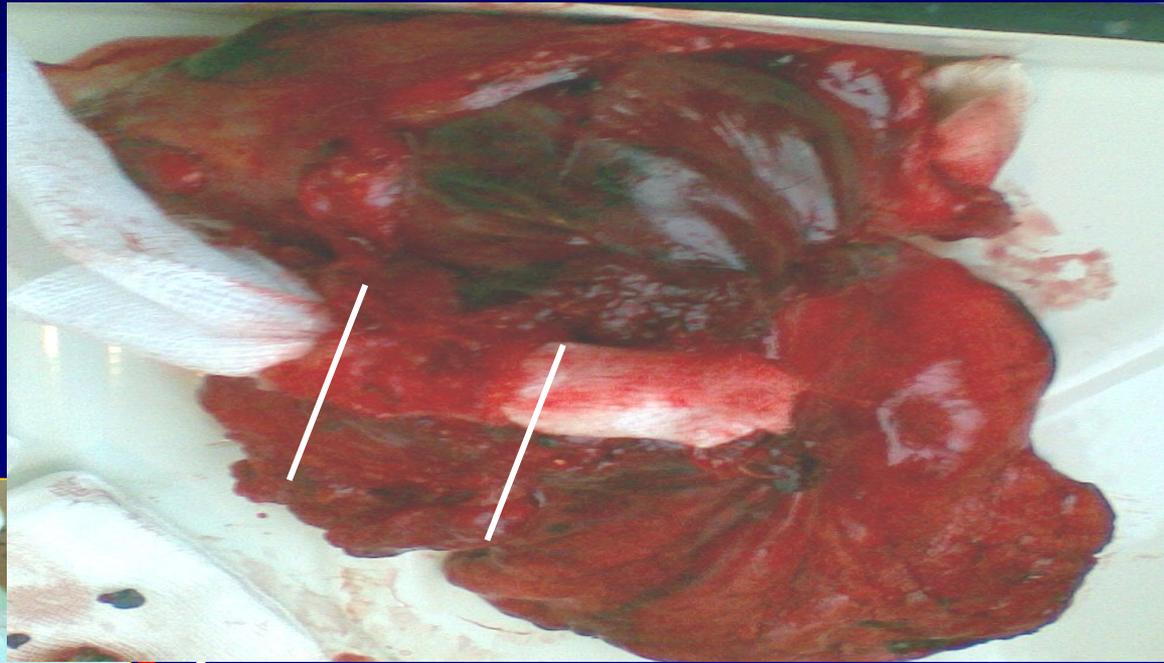
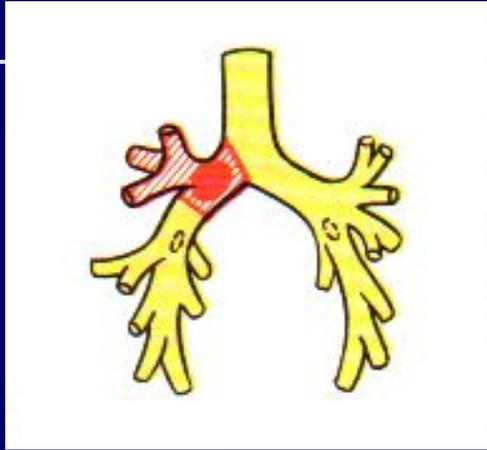
клиновидная резекция лобэктомия пневмонэктомия



Методики обработки правого главного бронха при пневмонэктомии, лимфодиссекция, обработка сосудов, межбронхиальный анастомоз



Бронхопластическая верхняя лобэктомия справа



Стандарты лечения НМРЛ I-II стадий

- **Стадия 0 (TisN0M0)** – сегментэктомия или лобэктомия, после верификации допустима физическая деструкция опухоли (лазерная, криогенная, термическая), возможна брахитерапия.
- **Стадия IA – IB (T1 - 2N0M0)** – радикальная лобэктомия, пневмонэктомии или бронхопластическая операция. Уменьшение объема операции и лимфодиссекции не оправдано, так как у 30% больных выявляются метастазы в регионарные лимфоузлы.
- **Стадия IIA – IIB (T1 - 2N1M0, T3N0M0)** – лобэктомия, пневмонэктомия или бронхопластическая операция с лимфодиссекцией. При N+ и недифференцированном раке - адьювантная химио-лучевая терапия.
- Лучевая терапия применяется при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, при отказе больного от операции, после паллиативных операций.

Стандарты лечения НМРЛ IIIA стадии

Стадия IIIA (T1-2 N2M0, T3N1 –2M0),

комбинированная терапия: – предоперационная полихимиотерапия, затем хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии или пневмонэктомии с расширенной медиастинальной лимфодиссекцией, оправдано применение расширенных и комбинированных операций, после операции адьювантная химио – лучевая терапия.

При олигометастатическом (M1) раке легкого возможна комбинированная терапия с операцией.

Стандарты лечения неоперабельного НМРЛ IIIB - IV стадии

Стадии IIIB - IV (T1-4 N3M0, T1-4N1-3M1) – химио- или химио-лучевая терапия дают возможность контролировать развитие симптомов, поддерживать качество жизни и улучшить выживаемость больных.

Эффективность химиотерапии - (полный, частичный эффект + стабилизация) – 20 – 30%, наиболее современные триплеты – до 60%.

Таргетные препараты (авастин, тарцева) – повышают эффективность химиотерапии

При операбельном НМРЛ необходима адьювантная терапия

- Обобщение результатов 5 наиболее крупных исследований (ALPI, BLT, IALT, JBR10, и ANITA) проведено LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation).
- Анализ результатов лечения 4584 больных выявил достоверное увеличение 5-летней выживаемости на 5,3% после платино-содержащей АПХТ.
- При II и III стадиях НМРЛ применение АПХТ дает достоверное увеличение общей выживаемости со снижением риска смерти на 17%.
- При IV стадии отмечена лишь тенденция к увеличению выживаемости после АПХТ.
- У больных IA стадии НМРЛ проведение АПХТ приводит к уменьшению выживаемости.

Лечение немелкоклеточного рака легкого

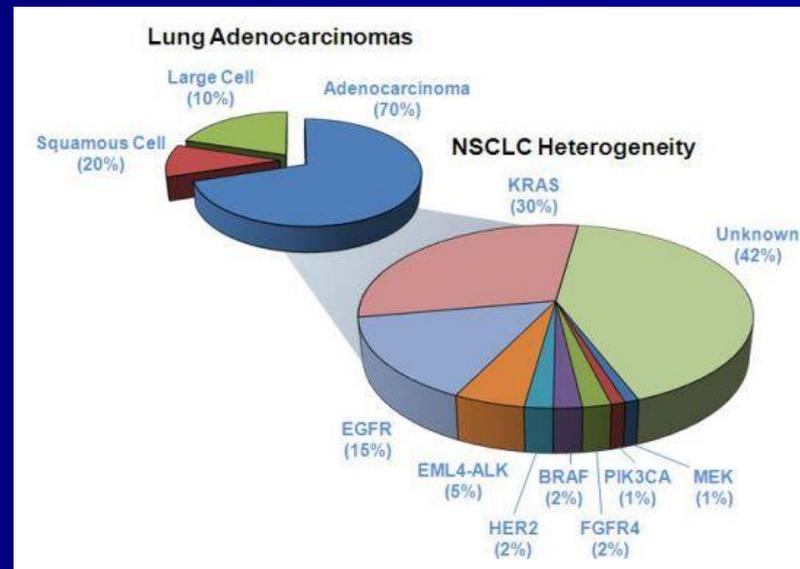


80-85% больных НМРЛ изначально не подлежат хирургическому лечению

Цели и задачи ПХТ распространенного НМРЛ на современном этапе

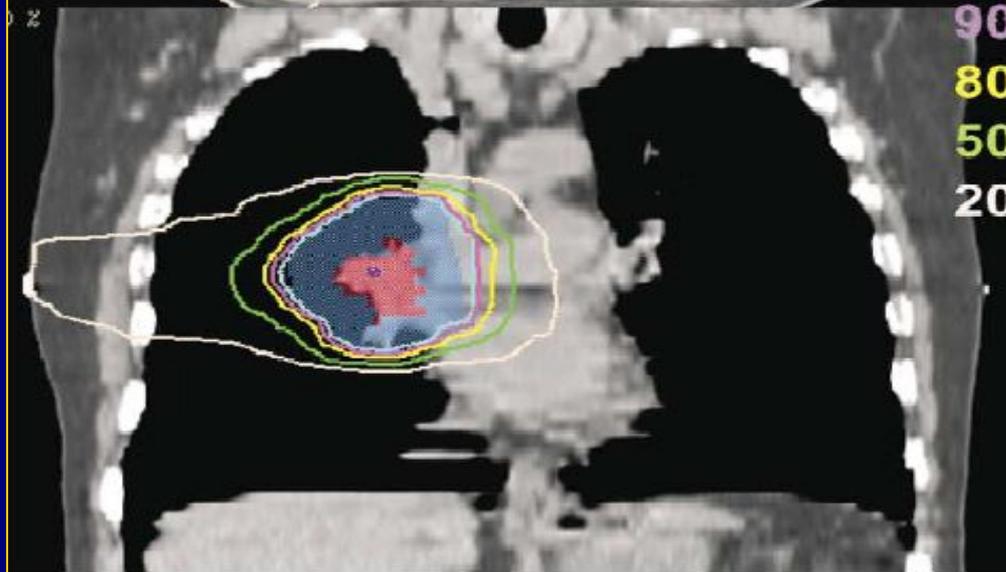
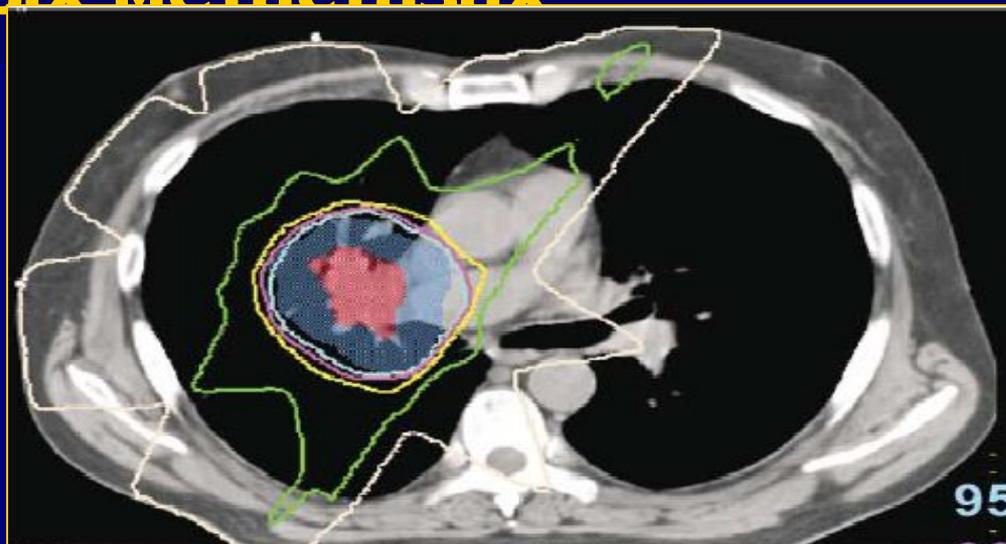
- При выборе и проведении химиотерапии следует учитывать, что заболевание на этой стадии является неизлечимым.
- С современной точки зрения химиотерапия при распространенном НМРЛ дает лучшие результаты, чем симптоматическое лечение.
- Наиболее эффективными являются платиносодежащие схемы ПХТ.
- Основными задачами ПХТ являются:
 - увеличение продолжительности жизни;
 - улучшение качества жизни;
 - сочетание терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) с качеством жизни пациентов.

Химиопрепараты относятся к группе наиболее часто фальсифицируемых лекарств.

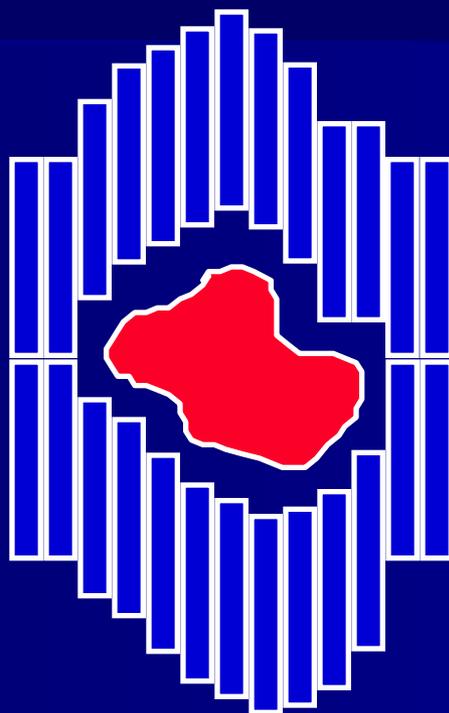


Лучевая терапия рака легкого проводится при отказе от операции, локальном опухолевом процессе, локализованных метастазах

- 2D - регистрация костных изменений
- 3D - СТ разметка, PET/СТ-планирование
- 4D - планирование радиотерапии с учетом движения очагов.

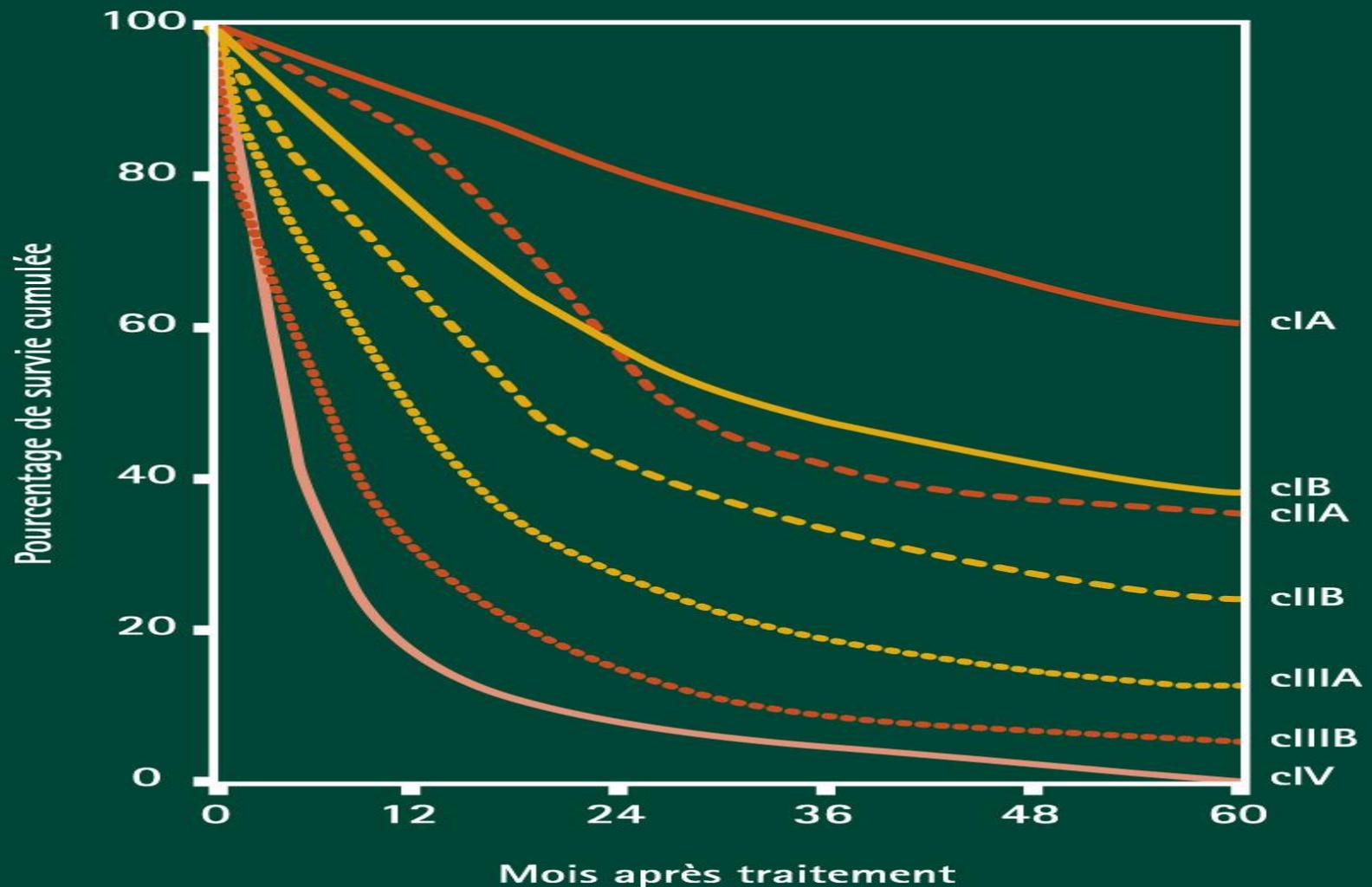


Современная лучевая терапия рака легкого – линейный ускоритель



4D – применение коллиматора, прицельное облучение опухолевого очага, максимальная защита окружающих тканей

Выживаемость больных раком легкого в зависимости от стадии заболевания





25%
населени
я
заболеют
раком

Онконастороженность...

Алгоритм профилактического осмотра

Женщина

Опрос, общий осмотр
Маммография/УЗИ
Рентгенография ОГК
Гастроскопия
Колоноскопия
Осмотр гинеколога.

Мужчина

Опрос, общий осмотр
Рентгенография ОГК/КТ
Гастроскопия
Колоноскопия
Осмотр уролога, ПСА.