

Поддубный Валерий Владимирович

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРУПНОКЛЕТОЧНОГО
РАКА ЛЕГКОГО**

14.00.14 - Онкология

14.00.27-Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ФГУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава"
(директор - академик РАМН, профессор В.И. Чиссов)

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ А.Х. Трахтенберг
Доктор медицинских наук, член-корр. РАМН, профессор Г.А. Франк

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор С.Л. Дарьялова
Доктор медицинских наук, профессор А.А. Вишневский

Ведущее научное учреждение:

ФГУ "Российский Научный Центр Рентгенорадиологии Росздрава"

Защита диссертации состоится 19 декабря 2006 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.01 при ФГУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава"

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава" (125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3)

Автореферат разослан 16 ноября 2006 года

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

Седых С.А.

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

В связи с тенденцией неуклонного роста заболеваемости и смертности от рака легкого в экономически развитых странах, проблема его своевременной диагностики и лечения является одной из наиболее важных в клинической онкологии (Чиссов В.И. и соавт., 2001). В ней концентрируются медицинские, социальные, экономические, экологические и другие вопросы, вызывающие к себе пристальное внимание исследователей.

Рак легкого является ведущей локализацией в структуре заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями. Ежегодно в России выявляют около 60.000 больных с впервые диагностируемым злокачественным новообразованием трахеи, бронхов и легкого. В то же время, удельный вес больных, которым удается провести хирургическое и комбинированное лечение, составляет менее 15,0% (Чиссов В.И. и соавт., 2004).

Среди основных факторов, оказывающих влияние на клиническое течение, темпы роста опухоли, интенсивность метастазирования и прогноз заболевания, большинство отечественных и зарубежных исследователей придают особое значение оценке гистологической структуры опухоли и степени ее дифференцировки. Менее всего эти вопросы изучены при крупноклеточном раке (Харченко В.П. и соавт., 1994; Самсонов В.А., 1995; Давыдов М.И. и соавт., 1999; Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., 2000; Downey R.J. et al., 1999; Takei H. Et al., 2002; Travis W.D., 2002). Следует признать парадоксальным тот факт, что согласно гистологической классификации ВОЗ (1981, 1999, 2004) крупноклеточный рак выделяют как недифференцированный, а во всех публикациях его относят вместе с плоскоклеточным и железистым к обобщенной группе немелкоклеточного рака, хотя он отличается худшим прогнозом, более выраженной склонностью

к генерализации опухолевого процесса, приводящего к гибели больных в короткие сроки.

Мало изученным остается вопрос о биологических особенностях крупноклеточного рака легкого. Одни авторы считают крупноклеточный рак самостоятельной формой рака легкого, другие выделяют подтип - нейроэндокринный крупноклеточный рак легкого и рассматривают его вместе с карциноидами и мелкоклеточным раком легкого в группе низкодифференцированных нейроэндокринных опухолей легких (Takei H. et al., 2002; Travis W.D. et al., 2002; Iyoda A. et al., 2004).

Если при плоскоклеточном, железистом и мелкоклеточном раке легкого установлена зависимость клинического течения болезни, результатов хирургического, лучевого и комбинированного лечения от особенностей гистологической структуры опухоли, то при крупноклеточном раке эти вопросы мало изучены. Данные литературы противоречивы, публикации основаны на небольшом числе клинических наблюдений, в них отсутствуют клинико-морфологические критерии дооперационной диагностики этого гистологического типа рака легкого, анализ влияния его подтипов на прогноз заболевания, сведения о характере и частоте метастазирования. В связи с вышеизложенным до сих пор отсутствует единое мнение в отношении лечебной тактики.

Таким образом, на современном этапе развития онкопульмонологии, в связи с немногочисленностью клинических наблюдений в руках одного коллектива авторов пока еще не накоплено достаточной информации, которая позволила бы с определенностью судить об особенностях клинического течения крупноклеточного рака легкого, эффективности того или иного метода лечения, значимости выделения его гистологических подвариантов. Все вышеизложенное обуславливает необходимость дальнейшего научно-практического изучения проблемы крупноклеточного рака легкого.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является определение отличительных особенностей крупноклеточного рака легкого, его морфологических подвариантов, алгоритмов диагностики и оптимальной лечебной тактики.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие основные задачи:

1. Выявить отличительные особенности клинического течения и диагностики крупноклеточного рака легкого от других гистологических типов немелкоклеточного рака.
2. Изучить основные морфологические подварианты крупноклеточного рака легкого.
3. Выявить особенности и характер регионарного (N) метастазирования крупноклеточного рака легкого в зависимости от величины первичной опухоли (T).
4. Определить оптимальные объемы оперативного вмешательства и лечебную тактику у больных крупноклеточным раком легкого.
5. Выявить основные клинико-морфологические факторы прогноза при крупноклеточном раке легкого после хирургического и комбинированного лечения.
6. Определить правомерность отнесения крупноклеточного рака легкого к общей сборной группе немелкоклеточных форм.

Научная новизна исследования

На основании многофакторного анализа впервые выявлены отличительные особенности крупноклеточного рака от обобщенной группы немелкоклеточного рака, изучена клиника крупноклеточного рака легкого, систематизирован алгоритм диагностики, установлена зависимость эффективности хирургического и комбинированного лечения больных от основных клинико-морфологических факторов прогноза.

Впервые в России дана морфологическая характеристика крупноклеточного нейроэндокринного рака легкого, определены его отличительные признаки от других подвариантов крупноклеточного рака легкого и вариантов мелкоклеточного рака.

На репрезентативном клиническом материале впервые изучены особенности регионарного и отдаленного метастазирования крупноклеточного рака легкого, найден дифференцированный подход к оценке значения поражения внутригрудных лимфатических узлов (N2), изучены современные методики иммуногистохимической и цитологической диагностики, определены прогностические факторы при хирургическом и комбинированном лечении.

По совокупности факторов признано целесообразным относить крупноклеточный рак легкого к общей сборной группе мелкоклеточных форм.

Практическая значимость

Разработанные подходы к диагностике крупноклеточного рака легкого на более ранних стадиях заболевания и морфологической верификации диагноза на дооперационном этапе создают возможности выбора оптимального метода лечения и адекватного объема оперативного вмешательства.

Предложенные показания к хирургическому или комбинированному лечению больных крупноклеточным раком легкого в зависимости от результатов клинико-рентгенологического исследования, гистологического варианта опухоли с использованием иммуногистохимических методик, степени распространенности опухолевого процесса позволяют улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась 5 октября 2006 года на межклинической конференции ФГУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава".

Публикации

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы и одна принята в печать.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста, написана на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 54 таблицы и 52 рисунка. Библиографический указатель включает 51 отечественных и 237 зарубежных источников.

Общая характеристика клинических наблюдений

В основу работы положен анализ методов диагностики и результатов лечения 168 больных крупноклеточным раком легкого, находившихся под наблюдением в отделениях торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена и Мурманского областного онкологического диспансера за период с 1961 по 2004 год.

В основу систематизации гистологических вариантов крупноклеточного рака легкого положены Международные гистологические классификации опухолей легких ВОЗ (1981, 1999, 2004). На основании изучения клинических, морфологических и иммуногистохимических данных, а также отдаленных результатов лечения нами выделены следующие подтипы крупноклеточного рака легкого: классический крупноклеточный рак (у 54,8% больных), светлоклеточный (у 29,8%), нейроэндокринный (у 6,0%), гигантоклеточный (у 4,8%) и комбинированный рак сочетание крупноклеточного с другими формами мелкоклеточного рака (у 4,8%).

Мы сочли целесообразным отдельно рассматривать гигантоклеточный вариант крупноклеточного рака несмотря на то, что в последней классификации он отнесен к саркоматозным поражениям в силу особенностей его морфологии и клиники. Тем более, что в более ранних классификациях подобная форма выделялась. Кроме того, мы сочли также необходимым отдельно рассматривать варианты рака сложного строения, как комбинированные формы рака при любых сочетаниях гистологических типов, а не только те, которые упоминаются в последней классификации, где выделен комбинированный нейроэндокринный рак. В наших наблюдениях при нейроэндокринном и гигантоклеточном раке одинаково часто встретились периферическая и центральная клиничко-анатомические формы. При остальных гистологических подвариантах превалировал периферический рак (табл. 1).

Таблица 1

Гистологические варианты крупноклеточного рака легкого в зависимости от клиничко-анатомической формы

Гистологический вариант	Число больных (%)	Клиничко-анатомическая форма	
		Периферическая (%)	Центральная (%)
Крупноклеточный рак	92 (54,8%)	69 (75,0%)	23 (25,0%)
Светлоклеточный рак	50 (29,8%)	38 (76,0%)	12 (24,0%)
Нейроэндокринный рак	10(6,0%)	6 (60,0%)	4 (40,0%)
Гигантоклеточный рак	8 (4,8%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)
Комбинированный рак 1	8 (4,8%)	8(100%)	—
Всего	168	125 (74,4%)	43 (25,6%)

Крупноклеточный рак (рис. 1) - это форма опухоли, клеточные элементы которой характеризуются крупными ядрами, выраженными ядрышками, обильной цитоплазмой и выраженными границами, но без типичных признаков плоскоклеточного рака, аденокарциномы или

мелкоклеточного рака. Опухоль состоит из пластов крупных клеток с бледной, обычно гомогенной, иногда мелкозернистой либо "пустой" цитоплазмой. Ядра овальные, округлые или полиморфные с выраженными ядрышками, встречаются многоядерные клетки.

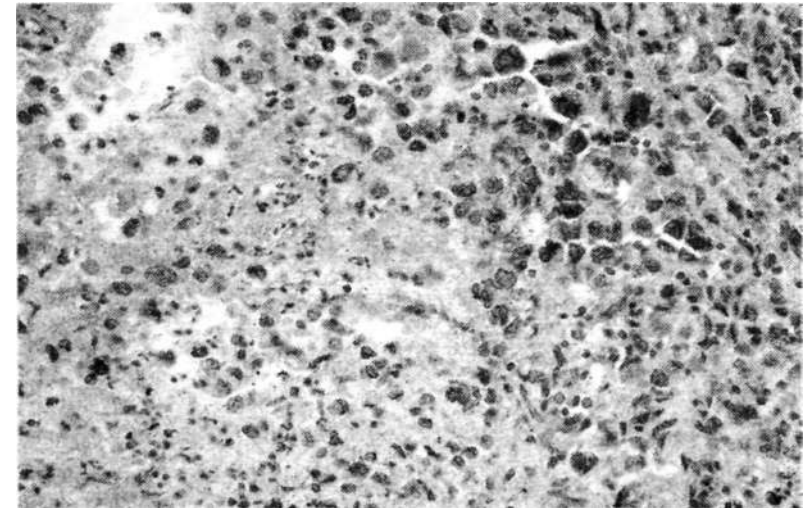


Рис. 1. Крупноклеточный рак с некрозом. Окраска гематоксилином и эозином. × 400.

Светлоклеточный рак состоит из крупных клеток со светлой пенистой или "пустой" цитоплазмой и округлым ядром. Опухолевые клетки не содержат слизи и кератина. Иногда в цитоплазме определяется гликоген

Крупноклеточный нейроэндокринный рак легкого представлен крупными опухолевыми клетками, формирующими палисадообразные, трабекулярные или розеткоподобные структуры, что позволяет в ряде случаев предположить нейроэндокринный характер опухоли. Иммуногистохимическое исследование с применением определенной панели маркеров позволяет подтвердить данный вариант крупноклеточного рака.

Гигантоклеточный рак состоит из крупных, резко полиморфных, часто многоядерных и уродливых клеток с обильной, зернистой или

мелковакуолизированной цитоплазмой, иногда с дегенеративными изменениями цитоплазмы и ядра. В опухоли много полиморфно-ядерных лейкоцитов, причем не только в строме, но и в цитоплазме гигантских клеток.

Термин комбинированный крупноклеточный рак использован в прежних гистологических классификациях ВОЗ для опухолей сложного строения, ассоциированных с другими немелкоклеточными опухолями легких.

Иммуногистохимически, с использованием определенной панели маркеров, изучен материал от больных крупноклеточным раком легкого, оперированных за период от 1995 по 2004 годы. Использовали антитела к общему, высоко- и низкомолекулярным цитокератинам, белку S-100, синаптофизину, хромогранину, нейронспецифической енолазе, белку пролиферирующих ядер (PCNA).

Нами впервые в России иммуногистохимически выявлен нейроэндокринный рак легкого с определением отличительных особенностей от других подтипов этой гистологической формы рака легкого. При этом во всех случаях экспрессия общего цитокератина была положительной, так же как и хромогранина, синаптофизин (рис. 2) был положительным в одном, S-100 - в 4 наблюдениях. Обращала на себя внимание выраженная пролиферативная активность клеток во всех этих случаях: от 30% до 75% (реакция с PCNA) (рис. 3).

Нам представляется необходимым проведение иммунофенотипирования во всех случаях, когда при рутинном исследовании возникает подозрение на наличие нейроэндокринных структур. Более того, только такое исследование позволяет уточнить истинную величину этих структур в общем объеме раковой опухоли при сложных по строению новообразованиях

Для определения стадии заболевания использована Международная классификация рака легкого по системе TNM (2002).

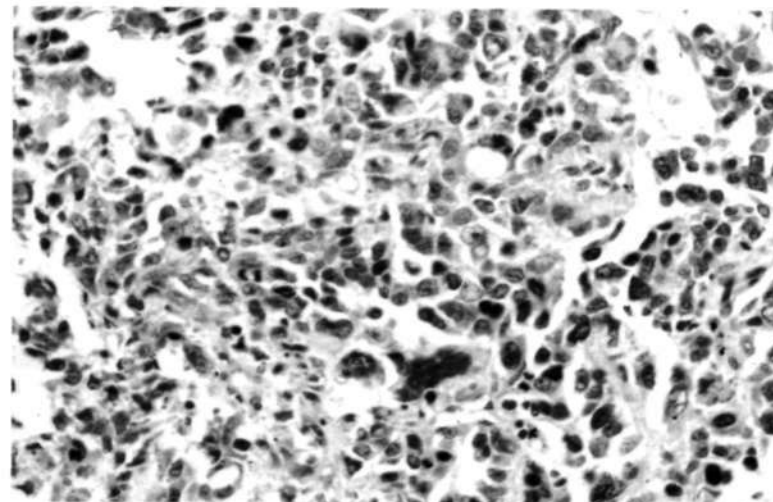


Рис. 2. Крупноклеточный нейроэндокринный рак. Иммуногистохимическое исследование. $\times 200$. Положительная экспрессия синаптофизина.

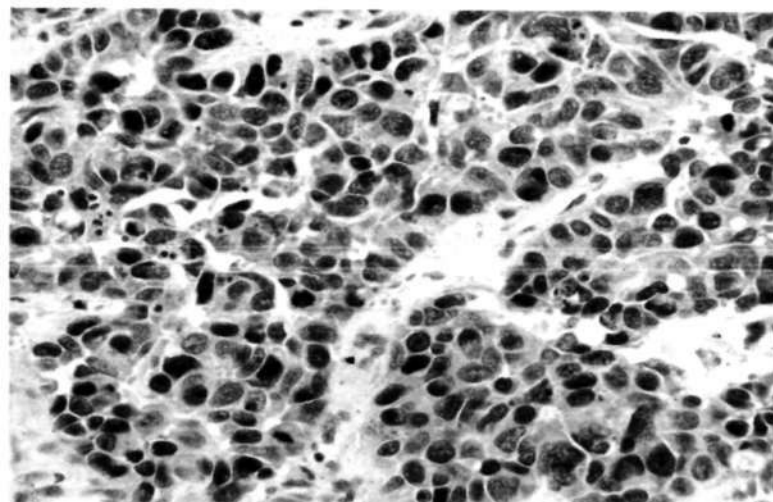


Рис. 3. Крупноклеточный нейроэндокринный рак. Иммуногистохимическое исследование. $\times 200$. Положительная экспрессия PCNA.

У наблюдаемых нами больных I стадия заболевания диагностирована у 29,8%, II - у 16,1%, III - у 44% и IV - у 10,1% (табл. 2). Хотя с I-II стадиями было 45,9% больных, но среди них преобладали больные с большой по распространенности первичной опухолью (T2) - 35,1%, а с опухолью в пределах T1 было всего 10,7%. Обращает на себя внимание что, относительно ранние (I и II) стадии крупноклеточного рака почти в 2 раза чаще диагностированы при периферической (51,2%), чем центральной (30,2%) форме.

Таблица 2
Распределение больных по стадиям в зависимости от клиничко-анатомической формы опухоли

Клиничко-анатомическая форма	Число больных	Стадия заболевания			
		I (% ± m)	II (% ± m)	III (% ± m)	IV (% ± m)
Периферическая	125	41 (32,8% ± 4,2)	23 (18,4% ± 3,5)	47 (37,6% ± 4,3)	14 (11,2% ± 2,8)
Центральная	43	9 (20,9% ± 6,2)	4 (9,3% ± 4,4)	27 (62,8% ± 7,4)	3 (7% ± 3,9)
Всего	168	50 (29,8% ± 3,5)	27 (16,1% ± 2,8)	74 (44% ± 3,8)	17 (10,1% ± 2,3)

Возраст больных варьировал в широких пределах - от 22 до 74 лет. Отличие крупноклеточного рака от других форм мелкоклеточного рака легкого - более молодой возраст больных (медиана - 55,5 лет). Около половины больных (44,6%) было в возрасте 50-59 лет, причем 4,2% - до 40 лет.

Мужчин было 141 (83,9%), женщин - 27 (16,1%). Отличительная особенность крупноклеточного рака легкого от других вариантов мелкоклеточного рака - это более частая заболеваемость женщин, соотношение мужчин и женщин - 5,2 : 1.

Следующим отличительным признаком крупноклеточного рака является преимущественно периферическая клиничко-анатомическая форма (74,4%). Центральная форма диагностирована у 25,6% больных.

Соотношение периферической и центральной форм крупноклеточного рака легкого составило 2,9 : 1. Периферическая форма крупноклеточного рака легкого является преобладающей как у мужчин, так и у женщин.

Опухоль одинаково часто локализовалась в правом (51,1%) и левом (48,8%) легких, преимущественно в верхних долях (61,9%).

Установлена четкая зависимость частоты и характера поражения регионарных лимфатических узлов от размеров первичной опухоли при крупноклеточном раке легкого. При первичной опухоли, соответствующей T1, метастазы в регионарных лимфатических узлах (N+) обнаружены у 23,8% больных, T2 - у 63,0%, T3 - у 74,1% и T4 - у всех больных. Аналогичная зависимость прослеживается и при поражении средостенных лимфатических узлов (N2): при T1 - у 14,3%, T2 - у 39,6%, T3 - 58,1% и T4 - 78,6% больных (рис. 4).

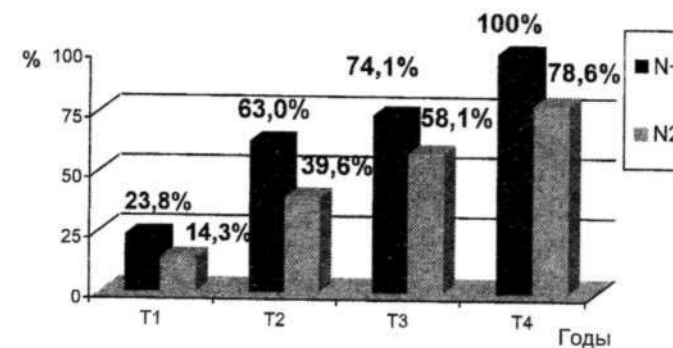


Рис. 4. Зависимость метастазирования крупноклеточного рака легкого во внутригрудные лимфатические узлы (N) от размеров первичной опухоли (T)

Результаты исследования и их обсуждение

Оценивая результаты изучения клинических симптомов при крупноклеточном раке легкого можно констатировать, что клиническая картина в целом, не отличается от таковой при других гистологических типах мелкоклеточного рака легкого. Однако, анализ клинических проявлений

позволил выявить особенности проявления заболевания в зависимости от клинико-анатомической формы, степени распространенности опухолевого процесса, наличия или отсутствия метастазов. В наших наблюдениях у 47,6% больных крупноклеточным раком легкого процесс протекал бессимптомно: при I стадии - у 88,2%, II стадии - у 67%, что можно объяснить преимущественно периферической клинико-анатомической формой опухоли. При III и IV стадиях заболевания абсолютное большинство больных предъявляли легочные жатобы - 80,5% и 15,4% соответственно.

При крупноклеточном раке легкого основными жалобами больных были: кашель, боли в грудной клетке, одышка, повышение температуры тела, реже наблюдалось кровохарканье. В клинической картине встречаются симптомы, обусловленные общим воздействием опухоли на организм: немотивированная общая слабость, недомогание, снижение аппетита и потеря веса.

Патология в легком была выявлена случайно при профилактической флюорографии у 34,3% больных, при обследовании по поводу другого заболевания - у 21,2%, при этом только 37,4% из них предъявляли жалобы, обусловленные опухолью легкого.

Согласно результатам нашего исследования подтверждена связь возникновения крупноклеточного рака легкого с курением. Так, из 168 наблюдаемых нами больных длительно курящих было 93,5%.

При обследовании больных были использованы методы исследования согласно алгоритму, принятому в МНИОИ им. П.А. Герцена (Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., 2000) и включающему обязательные и дополнительные методы.

Одним из основных методов первичной диагностики данного заболевания явился рентгенологический. Необходимо отметить, что рентгенологическая семиотика крупноклеточного периферического или центрального рака легкого существенно не различается от других гистологических типов немелкоклеточного рака (рис. 5).

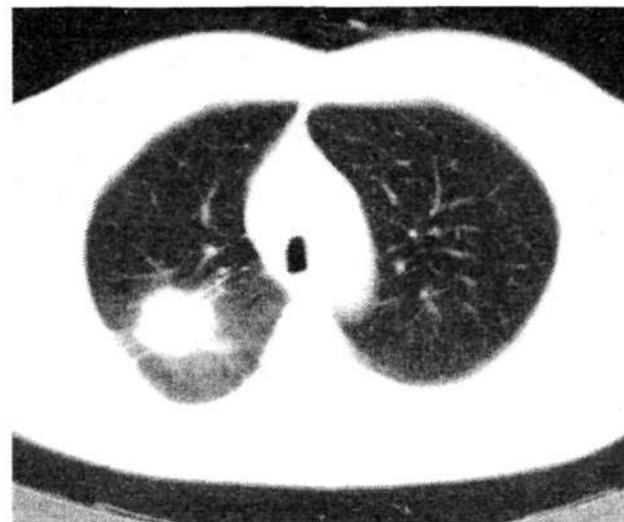


Рис. 5. Компьютерная томограмма. Периферический крупноклеточный рак верхней доли правого легкого.

Рис. 5. Компьютерная томограмма. Периферический крупноклеточный рак верхней доли правого легкого.

Одним из основных методов диагностики и морфологической верификации центрального крупноклеточного рака легкого является бронхологическое исследование. Бронхоскопия дает возможность визуально определить прямые эндоскопические признаки опухоли бронхов у 85,7% больных. Злокачественный характер опухоли доказан у 89,7% пациентов. Между тем крупноклеточный рак верифицирован лишь у 17,9%. Трудности морфологической верификации крупноклеточного рака легкого связаны, по-видимому, с тем, что для диагностики данной гистологической структуры недостаточно исследование биоптата.

Учитывая преобладание периферической клинико-анатомической формы заболевания, при крупноклеточном раке легкого высокорезультативна периторакальная пункция. Цитологически удалось установить злокачественный характер опухоли у 93,8% больных, однако подтвердить именно крупноклеточный рак - только у 21,6%.

Послеоперационная летальность - один из основных показателей в оценке непосредственных результатов хирургического лечения больных раком легкого. Она отражает число умерших в клинике в связи с операцией, при этом срок пребывания больного в стационаре, в отличие от многих публикаций, не учитывается. В послеоперационном периоде умерли 4 из 144 больных, послеоперационная летальность составила 2,8%. Выявлена прямая зависимость послеоперационной летальности от объема оперативного вмешательства, после атипичной сублобарной резекции летальных исходов не было.

В последние годы резко снизилась частота послеоперационных осложнений, что обусловлено улучшением предоперационной подготовки больных, совершенствованием оперативной техники, анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии. Если за период с 1961 по 1985 годы осложнения возникли у 25,5%, то после 1985 года - только у 10,0%. Отмечена также тенденция к уменьшению послеоперационной летальности (табл. 4).

Таблица 4
Динамика послеоперационных осложнений и летальности

Периоды	Число больных	Послеоперационные	
		Осложнения	Летальность
1961-1985 гг.	94	25,5% ± 4,5	3,2% ± 1,8
1986-2004 гг.	50	10,0% ± 4,2	2,0% ± 2,0

Продолжительность жизни больных является основным критерием оценки эффективности хирургического лечения больных крупноклеточным раком легкого. Для вычисления выживаемости использовали метод "интервальных" расчетов с учетом дожития, предложенный S.Cutler-F.Ederer (1958). Анализ показал, что после радикальных операций, более 3-х лет пережили 40,2% ± 2,9 и 5-ти лет - 32,4% ± 1,2 больных (рис. 6). Около половины больных (47,5%) умерли в первые два года после операции,

причем основной причиной смерти явилось отдаленное метастазирование, преимущественно в кости, головной и мозг и печень. Следовательно, и при крупноклеточном раке легкого основным реальным путем улучшения отдаленных результатов хирургического лечения больных остается совершенствование организационных мероприятий по активному или хотя бы своевременному выявлению заболевания в ранних стадиях.

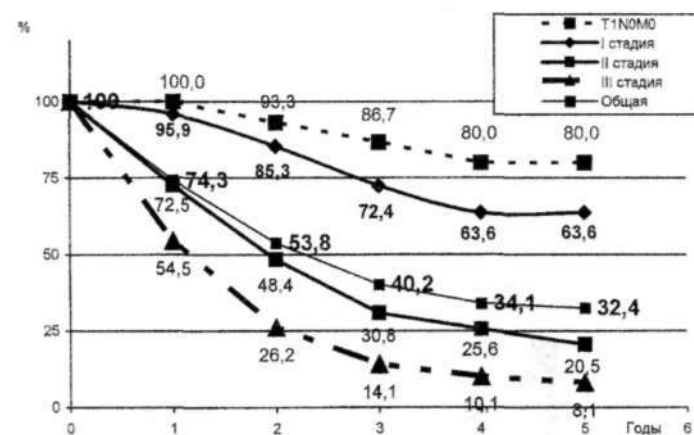


Рис. 6. Выживаемость больных крупноклеточным раком легкого в зависимости от стадии заболевания

Существенным прогностическим фактором после хирургического лечения является степень распространенности опухолевого процесса. Так, при I стадии 5-ти летняя выживаемость составила 63,6% ± 4,1, причем при T1N0M0 - 80,0% ± 6,4. Важно подчеркнуть, что при II стадии этот срок пережили 20,5% ± 4,6 и III стадии - лишь 8,1% ± 1,8 больных (рис. 6). Эти показатели в 3-4 раза меньше, чем при других формах немелкоклеточного рака легкого.

Вторым важным фактором прогноза является состояние внутригрудных лимфатических узлов (рис. 7). При отсутствии регионарных метастазов (N0) показатели 3-х и 5-ти летней выживаемости относительно удовлетворительные. При обнаружении метастазов в средостенных

лимфатических узлах (N2) половина больных умирают в течение первого года после операции, 3 года пережили лишь один из 10-ти больных (10,9%). Эти показатели, во-первых, приближаются к таковым при мелкоклеточном раке легкого, а главное, во-вторых, при динамическом наблюдении за больными, которые умерли в течение первого года после операции или на аутопсии, у них были обнаружены отдаленные метастазы, преимущественно в костях и головном мозге. Можно предполагать, что отдаленные метастазы уже имелись при оперативном вмешательстве, были бессимптомными и не были диагностированы.

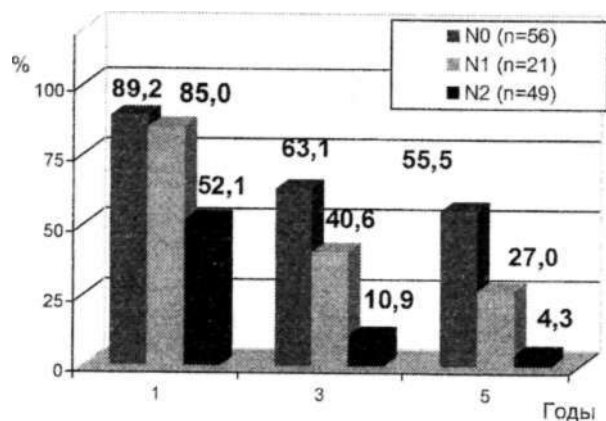


Рис. 7. Выживаемость больных крупноклеточным раком легкого в зависимости от состояния внутригрудных лимфатических узлов

Это позволяет нам предложить алгоритм обязательных методов исследования больных крупноклеточным раком легкого, особенно при N2. Кроме общепринятых при немелкоклеточном раке следует обязательно включить остеосцинтиграфию и компьютерную томографию головного мозга. Последние два метода позволят не оперировать больных со “скрытой” IV стадией заболевания и улучшить в целом отдаленные результаты.

Учитывая не конкретность символа N2 согласно Международной классификации по системе TNM, больные с метастазами в средостенных лимфатических узлах нами разделены на две группы: первая – с метастазами только в одном лимфатическом узле или одной группе (зоне) узлов; вторая – с метастазами в двух и более группах (зонах) средостенных лимфатических узлов.

При “одногруппном” поражении средостенных лимфатических узлов 5-ти летняя выживаемость составила 13,9% ± 4,0, по сравнению с 3,6% ± 2,5 при поражении двух и более зон средостенных узлов (p<0,05). Следовательно, характер или уровень метастазирования в средостенные лимфатические узлы сам по себе является фактором прогноза (рис. 8).

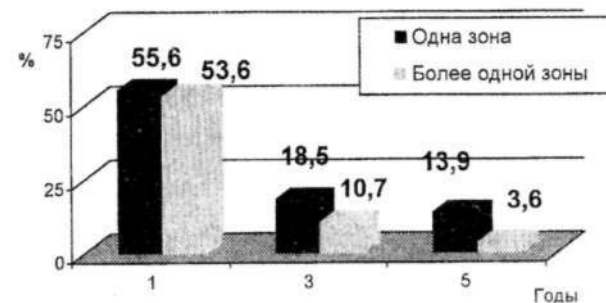


Рис. 8. Выживаемость больных крупноклеточным раком легкого с метастазами в одной зоне или нескольких зонах средостенных лимфатических узлов

В этом аспекте, нами также изучены отдаленные результаты в зависимости от локализации опухоли по долям. При раке верхних долей и метастазах в лимфатических узлах только верхнего средостения более 5-ти лет пережили 13,3%, а при поражении верхних и нижних средостенных узлов все больные погибли в течение первых 3-х лет.

При раке нижних долей и метастазах в лимфатических узлах только нижнего средостения 5-ти летняя выживаемость составила 28,6%, а при

поражении и нижних и верхних средостенных узлов все больные погибли в течение первых 5-ти лет.

Следует отметить, что при поражении средостенных лимфатических узлов (N2) 5-ти летняя выживаемость больных крупноклеточным раком легкого в 5-6 раз статистически достоверно меньше, чем при других гистологических типах немелкоклеточного рака, составляющая, по данным литературы и МНИОИ им. П.А. Герцена от 18 до 30%. Это еще раз подтверждает более злокачественное течение крупноклеточного рака, необходимость его исключения из группы немелкоклеточного рака легкого и выделение как самостоятельную нозологическую болезнь.

На наш взгляд, полученные отдаленные результаты диктуют необходимость отдельного анализа продолжительности жизни больных крупноклеточным, плоскоклеточным и железистым раком легкого. Сравнение отдаленных результатов хирургического лечения группы больных немелкоклеточным раком легкого разных клиник в целом может привести к ложным научным выводам.

Особого внимания заслуживают данные о влиянии гистологического подварианта крупноклеточного рака легкого на продолжительность жизни больных. Лучшие отдаленные результаты в целом достигаются при классическом крупноклеточном раке легкого, светлоклеточном и гигантоклеточном раке - более 5-ти лет пережили соответственно $44,6\% \pm 1,8$; $31,2\% \pm 2,5$; $16,7\% \pm 11,8$. Они не удовлетворительны при нейроэндокринном крупноклеточном и комбинированном раке, ни один из этих больных при всех стадиях заболевания не пережил 5-ти летний срок. В связи с этим мы считаем необходимым сохранить комбинированный подтип крупноклеточного рака не только для нейроэндокринного подварианта, как это предусматривает последняя классификация ВОЗ, в связи с изложенными клиническими и прогностическими отличиями.

При анализе изучаемых нами больных установлено, что клинко-анатомическая форма крупноклеточного рака легкого и возраст пациентов не влияют на отдаленные результаты лечения.

Комбинированное лечение с применением лучевой (26 больных) или химиотерапии (18 больных) проведено 44 больным Контрольной группой явились 82 больных, которым, в те же годы проведено только хирургическое лечение.

При метастатическом поражении средостенных лимфатических узлов (N2) 5-ти летняя выживаемость при только хирургическом лечении составила $4,2\% \pm 2,9$, при сочетании операции с химиотерапией - $12,5\% \pm 10,8$, с лучевой терапией - $11,8\% \pm 7,2$. Таким образом, при комбинированном лечении с использованием химиотерапии или лучевой терапии выявлена тенденция к увеличению пятилетней выживаемости больных. Это диктует целесообразность дальнейшего изучения возможностей комбинированного лечения с использованием современных противоопухолевых препаратов и схем лучевой терапии.

Консервативное противоопухолевое и симптоматическое лечение проведено больным III-IV стадиями заболевания. В группе больных, которым проведена только химиотерапия, медиана продолжительности жизни больных составила 6,8 мес, химиолучевое лечение - 13,3 мес, а после симптоматического лечения - лишь 4,4 мес.

Выводы

1. Крупноклеточный рак - своеобразная гистологическая форма рака легкого, объединяющая несколько подвариантов опухоли на основании специфических морфологических проявлений, отличающихся высокой степенью злокачественности и разным прогнозом.

2. Крупноклеточный рак морфологически характеризуется низкой дифференцировкой опухоли с отсутствием железистых и плоскоклеточных структур. Иммуногистохимическое исследование дает возможность уточнить диагноз и выделить нейроэндокринный его подвариант.

3. В установлении злокачественного характера заболевания при периферической форме наиболее результативна трансторакальная пункция, а центральной - бронхологическое исследование: эффективность методов - 73,0% и 91,8% соответственно. На дооперационном этапе верифицировать именно крупноклеточный рак легкого удается гистологически у 17,9%, цитологически - у 21,6% больных.

4. Отличительными особенностями крупноклеточного рака у оперированных больных по сравнению с другими формами немелкоклеточного рака легкого являются: более молодой возраст (медиана - 55,5 лет), преобладание периферической клиничко-анатомической формы (74,4%), более частая заболеваемость женщин (соотношение мужчин и женщин - 5,2 : 1) и сложность его морфологической верификации до операции.

5. Клиническая симптоматология крупноклеточного рака легкого лишена патогномичных признаков. Характер и степень выраженности симптомов, как и при других типах немелкоклеточного рака легкого, зависят от клиничко-анатомической формы и степени распространенности опухолевого процесса.

6. Основным методом лечения больных крупноклеточным раком легкого является хирургический и/или комбинированный, позволяющие в целом добиться 5-ти летней выживаемости у 32,4% пациентов: при I стадии - у 63,6%, II стадии - у 20,5% и III стадии - лишь у 8,1%. Показатели выживаемости больных при II и III стадиях приближаются к таковым при мелкоклеточном раке. Минимальным объемом оперативного вмешательства является лобэктомия с ипсилатеральной медиастинальной лимфаденэктомией, сублобарная резекция - неадекватная лечебная операция.

7. Факторами прогноза при хирургическом и комбинированном лечении больных крупноклеточным раком легкого являются состояние внутригрудных лимфатических узлов и гистологический подвариант опухоли. При всех подтипах наиболее неблагоприятен прогноз у больных с

метастазами в средостенных лимфатических узлах (N2). Все больные при комбинированном и нейроэндокринном вариантах умерли до 5-ти лет после операции.

8. Больные крупноклеточным раком легкого с метастазами в средостенных лимфатических узлах (N2) - неоднородная группа с разным прогнозом. При поражении одной зоны узлов более 5-ти лет переживают 13,9%, а при поражении двух и более зон - лишь 3,6% ($p < 0,05$). При раке верхних долей и поражении только верхних средостенных узлов прогноз более благоприятный, чем при метастазах в узлах и верхнего и нижнего средостения: 5-ти летняя выживаемость - 13,3% и 0% соответственно. Аналогичны показатели при раке нижних долей и метастазах в узлах только нижнего средостения или поражении узлов и нижнего и верхнего средостения - 28,6% и 0% ($p < 0,05$).

9. При комбинированном лечении больных крупноклеточным раком легкого IIIA стадии с использованием химиотерапии или лучевой терапии выявлена тенденция к увеличению пятилетней выживаемости больных (12,5%), по сравнению с только хирургическим (4,2%).

10. Частота лимфогематогенного метастазирования и отдаленные результаты лечения позволяют признать нецелесообразным относить крупноклеточный рак к общей сборной группе **немелкоклеточных** форм рака легкого.

Практические рекомендации

1. Предложенная клиничко-морфологическая систематизация крупноклеточного рака легкого должна быть использована в практической работе онкологических и пульмонологических учреждений с целью выбора оптимального комплекса диагностических мероприятий и рационального метода лечения.

2. Выявленные отличительные особенности крупноклеточного рака легкого определяют необходимость комплексного обследования для морфологической верификации диагноза до лечения (трансторакальная

пункция при периферическом и бронхологическое исследование при центральном раке). Определение гистологического варианта, особенно крупноклеточного нейроэндокринного рака, возможно лишь при иммуногистохимическом исследовании.

3. Больным крупноклеточным раком легкого I-II стадии показано хирургическое лечение, при этом адекватным объемом операции является лобэктомия **или** пневмонэктомия **и их** варианты с ипсилатеральной медиастиальной лимфаденэктомией. Атипичная резекция легкого при этом гистологическом варианте немелкоклеточного рака - неадекватная лечебная операция.

4. При крупноклеточном раке легкого III стадии оправдано комбинированное лечение - сочетание операции с полихимиотерапией или лучевой терапией, позволяющими увеличить 5-ти летнюю выживаемость.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легких. // Материалы конференции "Актуальные проблемы онкопульмонологии". Мурманск, 2002, с.126-130. (соавт.: Березин В.В, Куриленко Э.В.)

2. Крупноклеточный рак легкого. // Здоровоохранение Заполярья, 2004, X° 1(11), с 34-36. (соавт.. Березин ВВ.)

3. Крупноклеточный рак легкого. // Российский онкологический журнал, 2006, №1, с.53-56. (соавт.: Трахтенберг А.Х., Франк Г.А.)

4. Отличительные особенности крупноклеточного рака легкого. // Материалы конференции "Современные методы лечения злокачественных новообразований". Барнаул, 2006, с.27-28. (соавт.: Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Волченко Н.Н., Вурсол Д.А.)

5. Особенности клиники, диагностики и лечения крупноклеточного рака легкого. // Российский онкологический журнал (соавт.: Трахтенберг А.Х., Франк Г.А.) (принята в печать)