

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов .....	4
Список сокращений и условных обозначений.....	5
<b>Глава 1.</b> Рак легкого: эпидемиология и факторы риска.	
<i>Л.А. Нелюбина</i> .....	9
Заболеваемость.....	9
Морфологические особенности.....	11
Факторы риска.....	12
Снижение риска развития заболевания.....	16
Резюме.....	17
<b>Глава 2.</b> Морфологическая диагностика и классификация рака легкого. <i>В.В. Делекторская, Н.А. Козлов</i> .....	18
Введение.....	18
Цитологическая диагностика опухолей дыхательной системы. <i>М.А. Козлова</i> .....	19
Заключение.....	64
<b>Глава 3.</b> Рак легкого. <i>В.А. Горбунова, К.К. Лактионов</i> .....	65
Немелкоклеточный рак легкого.....	66
Тактика при метастазах в головном мозге.....	111
<b>Глава 4.</b> Перспективы в лечении немелкоклеточного рака легкого. <i>А.Е. Кузьминов</i> .....	119
<b>Глава 5.</b> Мелкоклеточный рак легкого. <i>М.Б. Бычков, В.А. Горбунова</i> .....	128
Морфология мелкоклеточного рака легкого.....	128

# Глава 1

## Рак легкого: эпидемиология и факторы риска

*Л.А. Нелюбина*

### **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ**

Во всем мире рак легкого (РЛ) остается одним из наиболее распространенных видов рака на протяжении уже нескольких десятилетий. РЛ занимает 2-е место по заболеваемости и 1-е место по смертности от рака в мире. В 2020 г. в мире зарегистрировано 2 206 771 новый случай заболевания, в том числе 1 435 943 — у мужчин (1-е место) и 770 828 — у женщин (3-е место). Глобальные показатели смертности: 1 188 679 мужчин (1-е место), 607 465 женщин (2-е место), 1 796 144 — оба пола [1]. Это примерно один из 10 (11,4%) новых случаев рака и один из 5 (18%) случаев смерти от него [1]. Общая 5-летняя выживаемость (при всех стадиях) аналогична по всему миру и составляет всего от 10 до 20% в большинстве стран, что намного ниже, чем при других основных видах рака. Только 30% случаев заболевания диагностируют в I–II стадиях, при которой 5-летняя выживаемость достигает 65%, она снижается до 5% при IV стадии [2].

В стандартизованных показателях мировая заболеваемость РЛ составляет 22,4/100 000, смертность — 18,0/100 000 [3]. Показатели заболеваемости и смертности примерно в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин, хотя это соотношение значительно разнится по регионам — от 1,2 в Северной Америке до 5,6 в Северной Африке [1]. В России это соотношение составляет примерно 3,87 [4]. При этом во многих странах наблюдается тенденция к росту заболеваемости и смертности среди женщин и тенденция к снижению заболеваемости и смертности среди мужчин [3].

Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от РЛ наблюдаются в Микронезии 36,4/100 000 и 34,9/100 000 соответственно, в Восточной Азии — 34,4/100 000 и 28,1/100 000, Западной

Европе — 32,7/100 000 и 23,8/100 000, Северной Америке — 32,6/100 000 и 19,3/100 000, Центральной и Восточной Европе — 26,9/100 000 и 22,7/100 000 [1]. Самые низкие показатели заболеваемости и смертности наблюдаются в Африке: в Восточной Африке — 3,5/100 000 и 3,2/100 000 соответственно, в Западной Африке — 2,2/100 000 и 2,1/100 000 [1].

Заболеваемость РЛ и смертность от него в значительной степени коррелируют с распространенностью курения табака — главной причиной заболевания [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. табак употребляли 22,3% населения мира, для сравнения: 32,7% в 2000 г. Около половины мужчин (49,3%) и каждая шестая женщина (16,2%) в 2000 г. употребляли табак в той или иной форме. К 2020 г. доля мужчин, употребляющих табак, снизилась до 36,7%, а доля женщин — 7,8% [6]. 80% курильщиков проживают в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. По мере того, как уровень курения достигает пика — обычно сначала у мужчин, затем у женщин — заболеваемость РЛ и смертность от него растут в последующие десятилетия, прежде чем снизиться после начала работы комплексных программ борьбы против табака [7–9]. Эти тенденции раньше обнаружены в ряде промышленно развитых стран. Так, в США и Великобритании заболеваемость РЛ и смертность от него снижаются с 1990-х гг. Напротив, в развивающихся странах, включая Бразилию, Россию, Индию, Китай и Южную Африку, по-прежнему регистрируются высокие показатели курения как среди мужчин, так и среди женщин. Там отмечена более низкая заболеваемость РЛ, но более высокое бремя смертности по сравнению с развитыми странами [10].

В США заболеваемость РЛ у мужчин достигла пика в 1980-х гг., после чего последовало снижение, аналогичные закономерности у женщин наблюдались 20 лет спустя [11]. Постоянное сокращение курения влияет на неуклонное снижение заболеваемости в США на 2,6% в год у мужчин и 1,1% в год у женщин, начиная с 2006 г. [12]. Снижение смертности ускорилось от 3% в год у мужчин и 2% в год у женщин в 2005–2014 гг. до 5% в год у мужчин и сохранилось на уровне 2% в год у женщин в 2014–2020 гг. [13–15]. Аналогичные тенденции наблюдаются в Великобритании, где пик распространенности курения среди мужчин пришелся на 1940–1950-е гг., за ним последовал пик заболеваемости РЛ в 1970-х гг.

В Российской Федерации в 2021 г. РЛ по показателям заболеваемости занимает 2-е место среди всех опухолей обоего пола: зарегистрировано 56 328 случаев, в том числе 43 555 у мужчин и 12 773 у женщин. У мужчин РЛ занимает 1-е место по заболеваемости и составляет 16,4% от всех вновь выявленных злокачественных опухолей. У женщин РЛ стоит на 10-м месте по заболеваемости и составляет 4,1%. В 2021 г. выраженная в стандартизованных показателях заболеваемость у мужчин составила 41,03/100 000, у женщин — 7,73/100 000 [16].

С 2011 по 2021 г. динамика заболеваемости у мужчин характеризуется снижением с 51,11/100 000 до 41,03/100 000, снижаясь на 1,99% в год. У женщин, наоборот, отмечено повышение заболеваемости с 6,99/100 000 до 7,73/100 000 при ежегодном повышении на 1,28% [16]. Таким образом, в указанный период заболеваемость РЛ у мужчин снизилась на 17,97%, а у женщин выросла на 13,77% [16]. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований РЛ составляет наибольший удельный вес — 16,8%. В 2021 г. в России умерло 46 798 человек, в том числе 37 351 мужчина (25% от онкологической смертности у мужчин, 1-е место), и 9447 женщин (7,3% от онкологической смертности у женщин, 5-е место). Динамика смертности от РЛ характеризуется снижением как у мужчин (с 46,81/100 000 до 34,99/100 000 при ежегодном снижении на 2,6% в год), так и у женщин (с 5,5/100 000 до 5,26/100 000 при ежегодном снижении на 0,2% в год) [16].

В Российской Федерации один из самых высоких показателей смертности от РЛ у мужчин и один из самых низких среди женщин, если сравнивать с другими европейскими странами. После пика в начале 1990-х гг. смертность снижается, но употребление табака и особенности промышленного производственного процесса остаются основными препятствиями для эффективной борьбы с РЛ [17, 18].

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

РЛ разделяют на 2 основные формы по клинико-морфологическим характеристикам: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — составляет 81% случаев и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) — 14% случаев заболевания. НМРЛ классифицируют на 3 подтипа — аденокарциному, которая несколько чаще встречается у женщин, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак [19, 20].

Аденокарцинома — наиболее распространенный гистологический подтип РЛ у мужчин и женщин в настоящее время [21]. До 1990-х гг. чаще всего возникал плоскоклеточный рак, особенно у мужчин. В последние несколько десятилетий доля аденокарцином растет во многих странах параллельно с увеличением заболеваемости РЛ у женщин. Эти результаты связывают с распространением сигарет с фильтром, которые чаще выбирают женщины, за счет более глубокого вдыхания и связанного с этим повышенного воздействия токсинов табачного дыма, а также с генетической предрасположенностью и воздействием окружающей среды на женщин, которые никогда не курили [22]. Аденокарцинома развивается из железистого эпителия стенки бронхов. Чаще это периферические опухоли, которые лучше, чем другие подтипы, поддаются лечению и могут иметь мутации как мишень для таргетной терапии [23–26].

Плоскоклеточный РЛ — второй по распространенности подтип, составляет примерно 20% первичных опухолей. Чаще он представлен центральными опухолями, возникающими в крупных бронхах, которые могут вызывать обструкцию бронхов и, как следствие, ателектаз и пневмонию. Плоскоклеточный рак наиболее сильно связан с курением и развивается из клеток эпителия, выстилающего дыхательные пути. Крупноклеточный рак составляет около 10% всех случаев НМРЛ, может возникать в любой части легкого и течет более агрессивно, чем два других подтипа НМРЛ.

МРЛ тесно связан с курением, обычно более агрессивен, чем НМРЛ, и к моменту постановки диагноза чаще, чем при НМРЛ, наблюдаются метастазы (94% по сравнению с 70%) [27].

## ФАКТОРЫ РИСКА

Риск развития РЛ связан с образом жизни, воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды и профессиональных вредностей. Существуют значительные индивидуальные различия в восприимчивости к распространенным канцерогенам.

**Возраст.** Предрасполагающим фактором считается возраст: риск заболевания увеличивается, 83% случаев диагностируют в возрасте 65 лет и старше, 53% случаев РЛ — в возрасте 70 лет и старше.

**Курение.** Употребление табака является основным фактором образа жизни, который связан с риском развития РЛ. В 85% случаев РЛ возникает у настоящих или бывших курильщиков [28, 29]. Как у мужчин, так и у женщин риск повышается в 25 раз по сравнению с людьми, которые никогда не курили. Риск увеличивается в зависимости от того, сколько пачек сигарет в день выкурено и сколько лет человек курил, то есть пачкалет истории курения [29, 30]. Термин «некурящий» применим к людям, которые выкуривают менее 100 сигарет за свою жизнь.

Хотя никотин сам по себе не является канцерогеном, а только веществом, вызывающим сильную зависимость, в сигаретном дыме содержится до 55 веществ, которые Международное агентство по изучению рака признало канцерогенными. К ним относят полициклические ароматические углеводороды (бензпирен), табачные специфические нитрозамины [4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон] и ароматические амины (4-аминобифенил), играющие ключевую роль в возникновении РЛ. Одним из канцерогенных эффектов курения табака является образование в легких дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)-аддуктов, приводящих к ошибкам в репликации ДНК и возникновению мутаций [31]. ДНК-аддукты выявлены в эпителии бронхов больных РЛ. У курильщиков уровень аддуктов коррелирует с количеством полученного табачного

дыма. После отказа от курения в течение 5 лет уровень аддуктов становится таким же, как у некурящих. Показано, что у бывших курильщиков возраст начала курения обратно пропорционален уровням ДНК-аддуктов, что подтверждает важнейшую роль профилактики курения в подростковом возрасте для снижения риска заболевания [32, 33].

Пассивное курение, или непреднамеренное воздействие табачного дыма, также приводит к дозозависимому риску РЛ у некурящих лиц, которые живут или работают рядом с курильщиком. Исследования свидетельствуют о повышении относительного риска до 1,24 и 1,22 [34, 35]. Как установлено, побочный дым качественно подобен основному потоку дыма, вдыхаемого курильщиком, и содержит множество токсичных химических веществ, в том числе не менее 50 известных канцерогенов, и связан с наибольшим риском для МРЛ.

С повышенным риском РЛ связаны и другие виды табачных изделий: сигары, трубки и кальяны [36]. Большинство электронных сигарет также содержит никотин. Частота их использования быстро растет, у потребителей отмечена более высокая приверженность к курению и более низкая вероятность воздержания [37]. В исследованиях установлено, что среда, кондиционированная паром электронной сигареты, индуцирует паттерны экспрессии генов в эпителиальных клетках бронхов, аналогичные таковым при воздействии среды, кондиционированной сигаретным дымом [38].

Несмотря на этиологическую связь РЛ с курением, во всем мире РЛ страдают 15–20% некурящих мужчин и 50% женщин [39]. В Азии 60–80% случаев заболевания наблюдается у некурящих. При этом заболеваемость среди некурящих растет. С учетом абсолютных показателей заболеваемости и смертности численность некурящих пациентов получается весьма значительной, что делает важным изучение всех факторов риска заболевания.

## *Загрязнение окружающего воздуха и другие воздействия окружающей среды*

Неблагоприятные экологические факторы — вторая по значимости причина РЛ, многие экологические воздействия обладают синергизмом с курением, усиливая риск. Подобные влияния представляют особый интерес в связи с их повсеместным распространением. К канцерогенам легких Международное агентство по изучению рака относит ряд веществ, в том числе: радон, мышьяк, асбест, бериллий, кадмий, хром, дизельные пары никеля и кремний [40, 41].

**Профессиональное воздействие канцерогенов.** Воздействие асбеста — известная профессиональная причина РЛ у лиц, вынужденно вдыхающих волокна асбеста, с синергическими эффектами у курильщиков [42].

Асбестообусловленные эффекты в легких зависят от размера и состава вдыхаемого волокна, риск повышается от 2 до 6 раз при воздействии более длинных и тонких волокон [43, 44]. С экспозицией асбеста связано от 1 до 5% РЛ. В Европе использование асбеста запрещено в 2005 г., но в ряде регионов его воздействие все еще значительно. По данным Европейской статистики профессиональных заболеваний, более трех четвертей профессиональных случаев рака в ЕС связаны с асбестом. Наибольшему риску подвергаются работники, занимающиеся добычей и переработкой асбеста, ремонтом автомобилей, занятые в судостроении, строительстве, текстильной промышленности и в теплоизоляции. Существует ряд механизмов канцерогенеза, включая индукцию окислительного повреждения и последующие делеции ДНК, изменения соматических генов и усиленная доставка канцерогенов табака в эпителий дыхательных путей [44]. Воздействие асбеста связано с развитием как РЛ, так и злокачественной мезотелиомы [43].

Влияние выхлопных газов дизельных двигателей изучалось у работников автомобильной промышленности и шахтеров. В объединенном анализе 11 исследований «случай — контроль», проведенных в Европе и Канаде, с включением 13 304 случаев, показано, что воздействие дизельного топлива связано с повышением риска развития РЛ на 30% [45]. С повышенной заболеваемостью РЛ также связаны добыча угля, укладка асфальта с воздействием каменноугольной смолы [46], чистка дымоходов [47] и покраска, хотя риск несколько ниже, чем у асбеста и дизельных выхлопов. Риск РЛ провоцируют диоксид кремния, формальдегид, никель, пыль твердых металлов и винилхлорид, которые часто действуют синергически с курением табака [48].

**Радон.** Природный радиоактивный газ радон невидим, не имеет цвета и запаха, образуется в результате распада урана, присутствует в горных породах и почве и через почву и строительные материалы может распространяться в жилые помещения. Высвобождаясь, он распадается с образованием радиоактивных частиц, которые при вдыхании оседают в эпителии дыхательных путей, приводя к повреждению ДНК и развитию РЛ. Установлена значительная линейная зависимость между концентрацией радона и смертностью от РЛ [49]. В сочетании с курением риск повышается в 25 раз [50].

**Загрязнение окружающего воздуха** обеспечивают различные загрязняющие вещества из многих источников, включая электроэнергетику, транспорт, промышленные и сельскохозяйственные выбросы [51]. В результате в воздухе оказываются мелкие взвешенные частицы, содержащие канцерогены. Международное агентство по изучению рака классифицирует воздействие твердых частиц, находящихся в открытом воздухе, как канцерогенное для человека. Длительное вдыхание дисперсных частиц, микроскопической смеси твердых и жидких загрязнителей связано с повышением риска РЛ на 8–9%

[51, 52]. В исследовании ESCAPE с анализом нескольких когорт из 9 европейских стран подтверждена значительная связь концентрации твердых частиц в окружающем воздухе с риском РЛ, особенно аденокарциномы [53]. Исследования в Канаде [54], Нидерландах [55, 56] и Великобритании [57] также подтверждают связь твердых частиц со средним аэродинамическим диаметром менее 2,5 мкм (PM 2,5), в дополнение к другим загрязняющим воздух веществам — оксиду азота, диоксиду азота и диоксиду серы, с повышением риска развития РЛ, в том числе у некурящих [58].

Примерно половина населения мира, в основном в Восточной и Южной Азии, использует для приготовления пищи и отопления топливо из необработанной биомассы, включая древесину, растительные остатки, навоз и уголь, что, как известно, служит источниками внутреннего загрязнения воздуха. В воздухе внутри помещений содержатся высокие концентрации полициклических ароматических углеводородов, бензола и других канцерогенных соединений [59]. Использование электричества или природного газа для отопления и приготовления пищи, более качественная вентиляция домов могут помочь предотвратить рост заболеваемости из-за плохого качества воздуха в помещениях.

Высокий уровень мышьяка, встречающегося естественным образом в питьевой воде (не менее сотен микрограммов на литр), сильно связан с заболеваемостью РЛ в отдельных странах [60], но при более низких уровнях риск РЛ менее ясен.

**Личная и семейная история.** Заболевания легких в анамнезе, в том числе астма, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема, пневмония и туберкулез, связаны с повышенным риском РЛ независимо от привычки к курению [61]. Влияние на риск развития рака связывают с хроническим воспалением в легочной ткани. У лиц с астмой в анамнезе риск РЛ повышается предположительно на 16%, при наличии хронической обструктивной болезни легких — в 2,5 раза [62].

Хотя с курением табака связано большинство случаев заболевания, РЛ развивается только у 1 из 10 хронических курильщиков. Различия в наследственной восприимчивости могут быть связаны с различиями ферментов, метаболизирующих канцерогены, механизмами репарации ДНК, нестабильностью хромосом и другими механизмами. Генетические факторы, приводящие к повышенной восприимчивости к РЛ, изучены недостаточно. Эпидемиологические данные свидетельствуют о семейной агрегации РЛ. Метаанализ 28 исследований «случай—контроль» и 17 observational когортных исследований свидетельствует о двукратном увеличении риска у лиц, имеющих родственников первой степени родства, болевших РЛ [63]. Родственники пациентов первой степени подвержены повышенному риску даже после корректировки привычки к курению [64].



## СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Не все виды РЛ можно предотвратить, но более 90% больных РЛ никогда бы не заболели, если бы не привычка к курению. Отказ от курения связан со снижением риска РЛ и полезен в любом возрасте. Курильщики, которые бросают курить до 40 лет, снижают риск заболевания на 90% по сравнению с продолжающими курить на протяжении всей жизни.

В ряде промышленно развитых стран, где на протяжении 30–40 лет были предприняты строгие меры по внедрению государственных программ просвещения и борьбы с курением, отмечено значительное снижение курения сигарет и, следовательно, заболеваемости и смертности от РЛ. В нескольких исследованиях оценивалось влияние политики борьбы против табака на бремя рака во всем мире. Как показано, для снижения распространенности курения наиболее эффективны: повышение налогов на табачные изделия, запрет курения в общественных местах, антиреклама, повышение возраста продажи табачных изделий до 21 года, федеральное регулирование и расширение доступа к лечению по поводу никотиновой зависимости [65]. В 2018 г. впервые число мужчин, употребляющих табак, начало сокращаться во всем мире несмотря на рост населения, сокращение числа женщин, употребляющих табак, продолжается с 2000 г.

На снижение смертности от РЛ также влияет ранняя диагностика опухоли, позволяющая выполнить радикальное хирургическое лечение. В Европе и США на протяжении многих лет разрабатываются различные скрининговые программы. Даже если рентгенография грудной клетки с цитологическим скринингом мокроты не показала повышения выживаемости, более поздние исследования ежегодного скрининга РЛ в группах высокого риска на основе низкодозной КТ представили доказательства статистически значимого снижения смертности на 20% и более [66–68].

В США уже внедрены программы скрининга на основе низкодозной КТ для лиц высокого риска развития РЛ — настоящих или бывших курильщиков (отказавшихся от курения менее 15 лет назад) 55–79 лет с историей курения не менее 30 пачка-лет.

Предпринимаются усилия по стратификации риска развития РЛ для улучшения отбора лиц в группы высокого риска с использованием моделей прогнозирования или биомаркеров риска. Проводятся исследования в области молекулярной эпидемиологии с целью выявить биомаркеры риска РЛ, агрессивное течение на ранних стадиях и давать прогноз с использованием анализов на основе тканей и биожидкостей, которые включают исследования общегеномных ассоциаций, эпигенетику, микро рибонуклеиновую кислоту и протеомику [69, 70].

## РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены тенденции заболеваемости и смертности от РЛ и связанные с ними факторы риска, прежде всего курение. Различные тенденции в области курения во многом определяют международные модели заболеваемости и смертности от РЛ. Борьба с курением является лишь одной из многих стратегий для обеспечения чистоты воздуха и охраны здоровья людей. По оценкам Европейского агентства по охране окружающей среды, совокупное воздействие загрязнения воздуха, профессиональных канцерогенов, радиации и пассивного курения является причиной более чем 10% бремени рака в Европе.

Несмотря на успехи в области молекулярного профилирования, таргетной и иммунотерапии, смертность от РЛ остается высокой для большинства пациентов во всем мире. Разработки направлены на улучшение ранней диагностики и технологические достижения в области геномики и генетики для достижения более персонализированного подхода к терапии и, в конечном итоге, к повышению выживаемости пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

Материалы размещены по ссылке <http://books-map.net/redirect/6394.html>

