**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**РЕФЕРАТ**

**На тему:**

**«Морфогенез и патогистологическая классификация рака легкого»**

**МИНСК, 2008**

Рак легкого (бронхогенный рак, бронхолегочный рак) пред­ставляет собой злокачественную опухоль, уникальную с двух то­чек зрения.

Во-первых, на протяжении XX века распространенность рака легкого в развитых странах увеличивалась во много раз быстрее, чем распространенность опухолей других локализаций, и с одно­го из последних мест по частоте этот вид рака передвинулся на первое место. Так, в начале века преимущественно патоморфологами были описаны лишь несколько десятков наблюдений бронхогенного рака. Однако с 30-х по 70-е гг. заболеваемость в США увеличилась в 12, а в Великобритании в 20 раз, и рак легкого вышел на первое место по частоте. В СССР рак легкого еще в начале 60-х гг. был на четвертом месте по распространенности, а в 1980 г. вышел на первое место у мужчин, а в 1985 г. — на абсолютное первое место в популяции, уступая первенство у жен­щин новообразованиям некоторых других локализаций (желу­док, толстая кишка, молочная железа, гениталии). Соотношение между мужчинами и женщинами, больными бронхолегочным ра­ком, составляет по данным литературы от 5:1 до 8:1.

Для объяснения столь катастрофического увеличения распро­страненности бронхогенного рака высказывали ряд предполо­жении. Так, в начале века многие считали легкое преимущественно соединительнотканным органом и умозрительно относили злокачественные опухоли этого органа к категории сарком.

Кроме того, хирургическое лечение рака легкого начало широко развиваться лишь в конце 40-х годов. Это новообразование считалось неоперабельным уже по своей локализации, а его распознавание, в том числе раннее, не имеющим практического значения. Поэтому методы диагностики бронхогенного рака не развивались. Опухоль не верифицировалась ни при обследовании больных во время операций, ни посмертно, поскольку многие умершие не подвергались аутопсии. В результате этого многие больные рак легкого лечились и умирали с диагнозом «туберкулез», «пневмония», «саркома», «метастатическое поражение легких» и т. д.

Вместе с тем, приведенные две причины не могли сколько-нибудь удовлетворительно объяснить резкое увеличение частоты бронхогенного рака по данным крупных прозектур, наблюдав­шееся уже в первую половину века, когда операции по поводу рака практически не производились, а также резкого преоблада­ния среди больных лиц мужского пола. Поэтому возникла мысль о существовании экзогенного фактора, способствующего резкому учащению рака легких.

И, действительно, второй причиной уникальности бронхоген­ного рака как раз и явилось то обстоятельство, что эта опухоль во много раз теснее, чем распространенные раки других локали­заций, связана с четко выраженным экзогенным фактором, опре­деляющим ее возникновение у огромного числа больных. Таким фактором является табачный дым, то есть курение.

Производство сигарет в развитых странах увеличилось с на­чала прошлого века до 60-70-х годов в десятки раз, и кривые роста производства табачных изделий и распространенности рака легких были практически параллельны. Интересно, что в стра­нах, где табак не курят, а жуют (Индия, Юго-Восточная Азия), значительного учащения рака легкого не наблюдалось, зато во много раз чаще встречался рак полости рта.

В Калифорнии (США) в 60-70-е годы было проведено весьма репрезентативное популяционное исследование, во время кото­рого когорта из двух миллионов человек наблюдалась в течение 7 лет. Оказалось, что заболеваемость бронхогенным раком среди некурящих составила всего 3,4:100 000, среди курящих до пол­пачки сигарет в день — 51,4:100 000, среди курящих более одной пачки — 143,9:100 000, а курящих более двух пачек — 217,3:100 000.

Таким образом, некурящие и злостные курильщики отлича­лись по заболеваемости более чем в 60 раз. Представляет инте­рес, что способ курения оказывал весьма существенное влияние на заболеваемость раком легкого.

Так заболеваемость у курильщиков трубок составила лишь 11,4:100 000, у курильщиков сигар была также меньше, чем у курильщиков сигарет, а курильщики кальяна в восточных стра­нах заболевают почти с той же частотой, как и некурящие. Объяс­нением этому является то обстоятельство, что канцерогенной фракцией табачного дыма является не никотин, как думают мно­гие а табачный деготь, хорошо конденсирующийся в длинных чубуках трубок и других курительных приборах и недостаточно задерживаемый самыми современными сигаретными фильтрами. В 1 кг табака содержится до 70 г табачного дегтя, а в после­днем до пятидесяти различных канцерогенных веществ, среди которых хорошо известны метилхолантрен, 3,4-бензпирен, ра­диоактивный полоний-210 и др. За 10 лет интенсивного курения курильщик пропускает через свои бронхи не менее восьми кило­граммов табачного дегтя, который по своей канцерогенности на много порядков превосходит другие канцерогенные факторы внеш­ней среды, например, асфальтовую пыль. Существенного учаще­ния рака легкого некурящих профессиональных шоферов, по­стоянно вдыхающих эту пыль, не наблюдается, хотя асфальт, битум, гудрон и другие дорожные покрытия также содержат много веществ, считающихся канцерогенными.

Доказанным экзогенным фактором развития бронхогенного рака является хроническое вдыхание радиоактивной пыли и га­зов, например, горняками, работающими на урановых и других месторождениях. Значение этого фактора было установлено еще в 20-е годы на горняках шахт в Яхимове (Чехия), которые часто погибали от рака легкого. Однако по своему медико-социально­му значению этот фактор значительно менее весом, чем курение, поскольку касается небольших групп населения, и современными методами производственной профилактики его значение суще­ственно ограничивается. Прочие экзогенные факторы риска, в частности экологические атмосферные загрязнения, которым уде­ляется большое внимание, играют в происхождении бронхоген­ного рака несравненно меньшую роль (если играют вообще).

В развитии рака легкого существенное значение имеет эндо­генный фактор, то есть врожденная предрасположенность к он­кологическим заболеваниям. Поэтому заболевают далеко не все интенсивные и длительные курильщики. Впрочем, многие из них страдают другими смертельными или инвалидизирующими заболеваниями, связанными с курением (хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ, ишемические заболевания, связанные с быстрым прогрессированием артериосклероза, в особенности нижних конечностей и др.).

Кстати, многие авторы отмечают, что ХОБЛ, также связанная в основном с курением, может способствовать развитию бронхогенного рака, поскольку при ней резко нарушается мукоцилиарный клиренс, то есть выведение из бронхиального дерева вред­ных загрязнений, в том числе и частичек табачного дегтя.

Давно установлено также, что в некоторых случаях очаг пери­ферического рака связан с рубцовыми изменениями в легочной ткани («рак из рубца» старых авторов). Однако до настоящего времени остается не вполне ясным, действительно ли рубец явля­ется причиной появления новообразования или лишь фактором, определяющим первичную локализацию опухоли, возникновение которой связано с другими факторами (например, с курением). Второе предположение выглядит более вероятным.

Практически все формы рака легкого происходят из преиму­щественно эпителиальных клеток слизистой оболочки воздухопроводящих путей и в западной литературе господствует рацио­нальный термин «бронхогенный рак» или «бронхогенная карцинома», являющийся синонимом термина «рак легкого», по­лучившего более широкое распространение в нашей стране. Наи­более частым местом возникновения рака легкого является об­ласть дихотомического разветвления бронхов, в частности, так называемые бронхиальные шпоры. Морфологическими, в том числе экспериментальными, исследованиями было показано, что именно в этих местах концентрируются попадающие с вдыхае­мым воздухом частички загрязнений, в том числе содержащих канцерогенные вещества.

Известно, что внутренняя поверхность бронхов выстлана мно­горядным эпителием, причем поверхность эпителиальной выстилки образована в основном высокодифференцированными ресничны­ми и в меньшей степени слизеобразующими бокаловидными клет­ками, важнейшей совместной функцией которых является обес­печение мукоцилиарного клиренса. Ближе к базальной мембране располагаются промежуточные и базальные клетки эпителия, а также аргирофильные клетки Кульчицкого, являющиеся элемен­тами широко распространенной во внутренних органах так на­зываемой АПУД-системы. (АПУД(АРUD) - аббревиатура английского термина, определяющего биохимическую функцию системы: Amine Precursor Uptake and Decarboxilation — поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов.)

Полагают, что эти клетки, которые способны выделять множество биологически активных веществ (серотонин и др.), регулирующих функцию гладкой мускулатуры и слизистых желез полых органов, имеют не столько эпителиальное, сколько нейрогенное или нейроэндокринное происхождение. Кроме того, в составе эпителиального покрова преимущественно мелких брон­хов обнаружены так называемые клетки Клара, а также щеточ­ные клетки, функции которых не вполне изучены. Преимущест­венно в подслизистой оболочке бронхов располагаются бронхи­альные железы трубчато-ацинозного строения со смешанной слизисто-серозной секрецией, выводные протоки которых открыва­ются на внутренней поверхности бронхов между ресничными клетками.

Возникновение рака из высокодифференцированных реснич­ных и бокаловидных клеток считается мало вероятным, и боль­шинство авторов полагают, что в канцерогенезе участвуют в ос­новном менее дифференцированные эпителиальные клетки базального и промежуточного типов, осуществляющие камбиаль­ную, то есть регенераторную функцию, Несомненным источни­ком рака может быть и эпителий слизистых желез. Безусловное отношение к онкогенезу признается за нейроэндокринными клет­ками АПУД-системы (аргирофильные клетки Кульчицкого), хотя их отнесение к эпителиальным вряд ли корректно. Это, по-види­мому, наложило отпечаток и на терминологию одного из видов опухолей, происходящих из этих клеток (не «рак», а «карциноид», «апудома»).

Вместе с тем, наиболее злокачественная из опухолей бронхов, гистогенетически, по всей вероятности также связанная с нейро­эндокринными клетками, безоговорочно называется в литерату­ре мелколеточным или овсяноклеточным раком, то есть эпители­альной опухолью. Здесь есть известное противоречие, которое следует учитывать.

В патологических условиях многорядный эпителий слизистой оболочки бронхов, имеющий энтодермальное происхождение, спо­собен метаплазироваться в многослойный плоский эпителий эктодермального типа. Это наблюдается, например, при длитель­ном течении гнойного бронхита, связанного с хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазиями, хроническим абсцессом легкого. Вероятно, такая метаплазия происходит и в условиях канцерогенеза, в результате чего более половины елучаев рак бронхов имеет эпидермоидное строение иногда даже с элементами ороговения, характерного для кожного эпителия, что, на первый взгляд, может вызвать удивление. Из эпителия бронхиальных желез в большинстве случаев развивается аденокарцинома, хотя в литературе есть указания на то, что и из этого железистого эпителия могут развиваться различные формы рака вплоть до эпидермоидного.

Не вполне выяснен гистогенез относительно редко встречаю­щегося бронхиолоальвеолярного рака. Одни авторы считают, что исходным местом возникновения этого рака являются самые мелкие воздухоносные пути, из которых высокодифференцированные часто слизеобразующие раковые клетки распространя­ются в дистальном направлении и выстилают альвеолы, как бы замещая собой альвеолоциты.

Другие полагают, что эта опухоль происходит из выстилки альвеол, в частности из альвеолоцитов II типа, в норме продуци­рующих сурфактант. В таких опухолях видны выстланные эпи­телием кистоподобные (соответствующие альвеолам) и трубча­тые структуры, содержащие слизь, что дало право некоторым морфологам отнести бронхиолоальвеолярный рак к категории аденокарцином и с чем трудно безоговорочно согласиться, по­скольку в терминальных отделах бронхиального дерева железы почти не встречаются.

Предложено множество патоморфологических классификаций рака легкого, как правило, утверждавшиеся различными, в том числе и международными съездами, комитетами, организациями. В настоящее время большинство онкологов пришли к выводу о том, что фундаментальное клинико-прогностическое значение имеет выделение в классификации наиболее неблагоприятной и требующей особой лечебной тактики мелкоклеточной (овсяноклеточной) формы рака (гистогенез и название этой опухоли об­суждались выше). Остальные формы бронхогенного рака полу­чили, на первый взгляд, неудобное, но уже прочно укоренившееся в западной литературе групповое название «немелкоклеточный рак» (non small cell carcinoma). В группу немелкоклеточного рака входят самые разнообразные в морфологическом отношении формы рака, в том числе в большей или меньшей степени дифференцированные. Результаты лечения больных с опухолями этой группы нельзя считать одинаковыми, однако нельзя сказать, что патогистологическое строение новообразования являлось в данном случае решающим фактором в определении онкологической тактики и прогноза.

По данным большинства статистик немелкоклеточный рак наблюдается у 75-80%, а мелкоклеточный — у 20-25% больных раком легкого.

Среди немелкоклеточных форм рака выделяют следующие формы.

A. *Плоскоклеточный,* или *эпидермоидный рак,* составляющий приблизительно половину всех случаев бронхогенного рака и до 2/3 случаев немелкоклеточного рака. Встречается в двух формах: с ороговением (более дифференцированная форма) и без ороговения. Опухоль четко зависима от экзогенного фактора (курения). Наблюдается чаще в более крупных бронхах, но нередко встречается и на периферии бронхиального дерева.

Б. *Аденокарцинома* представляет собой новообразование аденоматозного строения, чаще всего развивающееся в мел­ких бронхах (центрально расположенные формы редки). Частота этой формы по отношению ко всем бронхиальным ракам колеблется по данным литературы от 8 до 15%. Опу­холь в меньшей степени, чем другие формы, зависит от курения и чаще встречается у женщин. В отличие от дру­гих форм, наблюдается метастазирование аденокарциномы бронха в легочную ткань («отсевы» в непосредствен­ной близости от первичного узла, а также в другие доли и контралатеральное легкое. Возможно, это связано со спо­собностью аденоарциномы к диссеминации бронхогенно-аспирационным путем.

B. *Бронхиолоалъвеолярный рак.* Некоторые вопросы, связанные с этой формой рака, включаемой в ряде классификации в группу аденокарцином, обсуждались выше. Опухоль, растущая из самых дистальных отделов бронхиального дерева, нередко бывает мультицентричной, причем рентгенологически и даже макроскопически часто не имеет четких границ и напоминает пневмонический инфильтрат. Встречается относительно редко (менее 3-5%).

Г.Менее дифференцированные формы немелкоклеточного рака *крупноклеточный, светлоклеточный полиморфноклеточпый, гнгантоклеточный* и др. Встречаются относи­тельно редко как на периферии, так и в проксимальных частях бронхиального дерева. Несмотря на высокую зло­качественность, по прогнозу они все же качественно отли­чаются в лучшую сторону от мелкоклеточного рака.

Д.*Аденокистозный рак (цилиндрома)*. Встречается почти ис­ключительно в трахее, где является самой частой злокаче­ственной опухолью, реже в главных бронхах. Аденокистоз­ный рак отличается высокой степенью дифференцировки и медленным, хотя и инфильтрирующим ростом. Метастазирует редко и поздно, благодаря чему эта форма в прошлом относилась к доброкачественным или условно доброкаче­ственным новообразованиям.

Е.*Карциноид* (бронха, трахеи), как уже упоминалось, отно­сится к группе так называемых апудом, рассматривавших­ся как опухоли, пограничные между доброкачественными и злокачественными. В классификации рака легкого стал включаться относительно недавно, но с достаточным осно­ванием. Растет преимущественно экзофитно, чаще в круп­ных бронхах и трахее, где занимает второе место после цилиндромы. По степени дифференцированности (и зло­качественности) карциноиды подразделяются на четыре типа. Наименее дифференцированный четвертый тип карциноида морфологически напоминает мелкоклеточный рак, хотя по степени злокачественности все же резко отличает­ся от него. Подавляющее большинство карциноидов брон­хов растет медленно и поздно метастазирует. При обшир­ном метастазировании возможен крайне редко встречаю­щийся карциноидный синдром, связанный с биологической активностью клеток апудом (см. ниже).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Кузин М.И., Чистова М.А. Опухоли, М: Медицина, 2003г.
2. Литман И. Оперативная хирургия, Будапешт, 1992г.
3. Шалимов А.А., Полупан В.Н., Диагностика и лечение рака, М.: Медицина, 2002г.