

5. *Chen W.* Tumor promoter arsenite activates extracellular signal-regulated kinase through a signaling pathway mediated by epidermal growth factor receptor and Shc. / *W. Chen, J.L. Martindale, N.J. Holbrook, et al.* // *Mol. Cell Biol.* 1998. Vol. 18. P. 5178-5188.
6. *Clark L.C.* Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group / *L.C. Clark, G.F. Combs Jr, B.W. Turnbull, et al.* // *J.A.M.A.* 1996. Vol. 276, № 24. P. 1957-1963.
7. *Hayes R.B.* The carcinogenicity of metals in humans / *R.B. Hayes* // *Cancer Causes Control.* 1997. Vol. 8. P. 371-385.
8. *Hossain K.* Arsenite induces apoptosis of murine T lymphocytes through membrane raft-linked signaling for activation of c-Jun aminoterminal kinase / *K. Hossain, A.A. Akhand, M. Kato, et al.* // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. P. 4290-4297.
9. *Mahabir S.O.* Dietary zinc, copper and selenium and risk of lung cancer / *S. Mahabir, M. Spitz, S. Barrera et al.* // *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 120. P. 1108-1115.
10. *Majewska U.* Trace element concentration distributions in breast, lung and colon tissues / *U. Majewska, D. Banaś, J. Braziewicz, et al.* // *Phys. Med. Biol.* 2007. Vol. 7, № 52. P. 3895-911.
11. *Nielsen F.H.* Ultratrace elements of possible importance for human health: an update / *F.H. Nielsen* // *Essential and toxic trace elements in human health and disease: an update.* Wiley-Liss; New York, 1993. P. 355-376.
12. *Reddy S.B.* Trace Elemental Analysis of Cancer-Afflicted Intestine by PIXE Technique / *S.B. Reddy, M.J. Charles, G.J.N. Raju, et al.* // *Biological Trace Element Research.* 2004. Vol. 102. P. 265-281.
13. *Uthus E.O.* Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for dietary recommendations of the other trace elements / *E.O. Uthus, C.D. Seaborn* // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126. P. 2452S-2459S.

ТХАКУР БИНАЙ КУМАР. См. с. 154.

УДК 616.24-006.6(541.35)

Б.К. ТХАКУР, В.Л. СУСЛИКОВ, Д.Д. СУБЕДИ

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО В НЕПАЛЕ

Ключевые слова: рак легкого; немелкоклеточный рак легкого; мелкоклеточный рак легкого.

Проведено изучение клинических особенностей 1000 больных раком легкого в В.Р. Koirala Memorial Cancer Hospital, Непал. Диагноз установлен с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки, бронхоскопии и биопсии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, трансторакальной цитологии или биопсии опухоли, биопсии надключичного лимфатического узла и цитологии плевральной жидкости (при наличии). Средний возраст больных был равен 60 годам, при этом возраст 1,2% обследованных был менее 30 лет, из них 66,7% – мужского пола, 33,3% – женского пола, курящих среди них было зарегистрировано 95,1%. По результатам бронхоскопии 70,3% опухолей являлись центральнолокализованными. Гистопатологический анализ опухолей показал преобладание немелкоклеточного рака легкого (82,1%) над мелкоклеточным (17,8%). В группе больных с мелкоклеточным раком легкого 48,7% имели III стадию, 23,9% – IV стадию болезни. Радикальное лечение, включая хирургическое, было возможно только 6,7% случаев.

B.K. THAKUR, V.L. SUSLIKOV, D.D. SUBEDI
CLINICAL ANALYSIS OF 1000 PATIENTS WITH LUNG CANCER IN NEPAL

Key words: lung cancer; non-small cell lung cancer; small-cell lung cancer.

A hospital based analysis of consecutive 1000 patients was done at B.P. Koirala Memorial Cancer Hospital, Nepal. CT chest, bronchoscopy, USG of abdomen, bronchoscopic biopsy/ cytology, transthoracic aspiration cytology or biopsy, biopsy of supraclavicular lymph node and pleural fluid for cytology were done to achieve a diagnosis and stage of the disease. The median age was 60 years with 1.2% of patients with less than 30 years. 66.7% patients were male and 33.3% were female patients. 95.1% patients were smokers w Bronchoscopically, 70.3% cases had centrally located tumors. Histopathological reports revealed non-small cell lung cancer in 82.1% cases and small-cell lung cancer in 17.8% cases. In NSCLC group, 48.7% and 23.9% patients had stage III and stage IV disease, respectively. Curative treatment incorporating surgery could be done only in 6.7% cases.

Каждый год во всем мире регистрируется более 10 млн случаев заболевания раком, которое является причиной летальности в 12% всех смертельных случаев. Рак легкого является одной из самых значимых медицинских и социальных проблем во всех странах. По данным А.А. Барчук с соавт. ежегодно в мире регист-

рируется более 1,3 млн больных, что составляет 12% всех случаев рака. При этом от этой патологии погибает более 1,2 млн человек [2]. В России ежегодно выявляется 66 000 новых случаев рака легкого, а умирает от этого заболевания свыше 58 000 человек [1].

Вместе с тем частота заболеваемости раком легкого неравномерна в различных географических регионах и странах. Так, в США в течение жизни страдает раком легкого от 0,7 до 1,0% населения, в Германии – от 0,6 до 1,0%, в Швеции – до 1,6%. Причем в основном болеют раком легкого в высокоразвитых индустриальных странах, а жители крупных городов в 2 раза чаще, чем сельчане. Наиболее высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в Англии и Уэльсе, Германии и Франции (от 57,5 до 66,6 ‰), а наиболее низкие уровни заболеваемости раком легкого были зарегистрированы в Исландии (14,9 ‰). Непрекращающийся рост заболеваемости раком легкого является в настоящее время установленным фактом и связать его только с улучшением диагностики и старением населения нельзя. В настоящее время распространение рака легкого приняло характер эпидемии. Такой интенсивный рост заболеваемости, по мнению А. Лиленфельда (1979), указывает на появление какого-то агента или агентов в окружающей среде, обуславливающих данное явление. Генетические факторы не могут вызывать столь заметных изменений за такой короткий период [3].

Этиологический агент заболеваемости раком легкого известен, более чем в 85% случаев заболевания курение является пусковым фактором. Цель нашего исследования состоит в том, чтобы изучить распространенность и клинические особенности рака легкого в Непале, так как данная проблема еще мало изучена.

Материалы и методы исследования. Распространенность рака легкого в Непале была установлена на основании статистических данных популяционного канцер-регистра, который впервые был запущен в В.Р. Koirala Memorial Cancer Hospital (ВРКМСН), в результате чего территория Непала была разделена на 5 регионов с различной распространенностью рака легкого от сверхвысоких до сверхнизких показателей.

Среди всех зарегистрированных больных раком легкого в ВРКМСН была выбрана для исследования первая 1000. У всех них был диагностирован рак легкого и они были пролечены в период с 2000 до 2005 г. Диагноз был установлен с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки, бронхоскопии и биопсии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, трансторакальной цитологии или биопсии опухоли, биопсии надключичного лимфатического узла и цитологии плевральной жидкости (при наличии).

По данным бронхоскопии опухоли были разделены на две группы: центральные (локализация опухоли до сегментарных бронхов) и периферические (локализация опухоли далее сегментарных бронхов). Гистопатологически опухоли были классифицированы на немелкоклеточный рак (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). НМРЛ был подразделен на плоскоклеточный, аденокарциному и крупноклеточный рак. В некоторых случаях, где точная субклассификация НМРЛ была невозможна или в случаях недифферен-

цированной карциномы, для удобства исследования они были включены в группу НМРЛ. НМРЛ был разделен по стадиям заболевания от I до IV, тогда как МРЛ был разделен на ограниченную (limited) и обширную (extensive) формы. Пациенты лечились хирургическим, лучевым, химиотерапевтическим и симптоматическими способами. В случае недоведенного до конца лечения пациенты были отнесены к группе «неизвестный». Территория Непала была разделена на равнинные, горные и высокогорные районы. При исследовании были проанализированы: район проживания, возраст, пол, признаки заболевания, стадия заболевания и проведенное лечение. Статистический анализ был проведен с помощью SPSS 16.0 программного обеспечения.

Результаты исследования. По результатам популяционного канцер-регистра ежегодно выявляется 13 264 новых случаев заболевания раком легкого в Непале, что позволило определить пять равновесных групп населенных пунктов (провинций) с различной частотой встречаемости случаев рака легкого: 1) районы со сверхвысокими показателями заболеваемости населения (Читван, Рупандехи, Каски, Навалпараси: более 50,0 на 10 тыс. населения); 2) районы с высокими показателями (Ламджунг, Роутахат, Дануша: 21,0 до 49,0 на 10 тыс. населения); 3) районы со средними показателями (Пальпа, Гульми, Баглунг: 6,0 до 20,0 на 10 тыс. населения); 4) районы с низкими показателями (Дадинг, Илам, Бардия: 0,3 до 5,0 на 10 тыс. населения); 5) районы со сверхнизкими показателями заболеваемости (Дадельдура, Рамечап, Расува: менее 0,2 на 10 тыс. населения).

Картограмма распространности рака легкого на территории Республики Непал представлена на рис. 1.

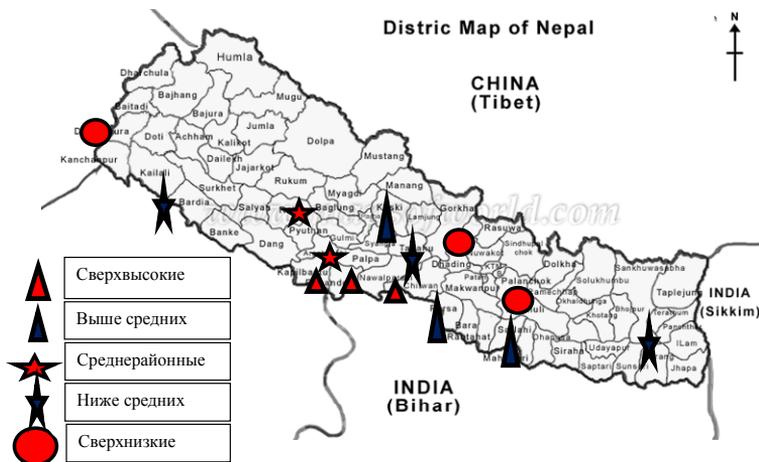


Рис. 1. Картограмма распространности рака легкого на территории Республики Непал

Всего было проанализировано 1000 историй болезни больных раком легкого в Непале, из них 667 (66,7%) больных составили мужчины и 333 (33,3%) – женщины в возрастном диапазоне от 15 до 84 лет, в среднем – 60 лет, больных в возрасте моложе 30 лет было 12 человек (1,2%). Данные бронхоскопических исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по локасам бронхоскопических находок в Непале

Локализация	N	%	Локализация	N	%
Долевой бронх	282	28,2	Главный бронх	268	26,8
Сегментарный бронх	66	6,6	Карина	47	4,7
Наружная компрессия	50	5,0	Отек слизистой	22	2,2
Трахея	16	1,6	Трахея и главный бронх	7	0,7
Паралич голосовой связки	12	1,2	Гнойный процесс	1	0,1
Норма	70	7,0	Исследование не выполнено	159	15,9

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что наиболее высок удельный вес локализации опухоли в долевого и главном бронхе (центральные). Для установления диагноза трансторакальная цитология/биопсия была использована в 283 случаях. В 570 случаях опухоли были расположены в правом легком, тогда как в 430 случаях – в левом.

Среди всех обследованных больных 951 являлись курильщиками, в среднем выкуривали 24 сигарет в день.

Таблица 2

Биопсия

Histopathology	N	%
Плоскоклеточный рак	413	41,3
НМРЛ	295	29,5
МРЛ	176	17,6
Аденокарцинома	95	9,5
Недифференцированные	14	1,4
Крупноклеточный рак	6	0,6
Карциноид	1	0,1

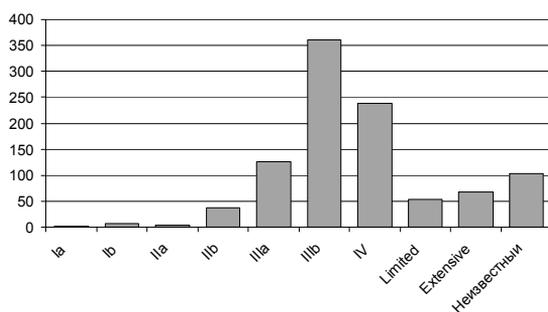


Рис. 2. Стадии болезни

Таблица 3

Обзор методов лечения

Лечение	N	%
Химиотерапия	514	51,4
Химиотерапия + лучевая терапия	161	16,1
Симптоматическое лечение	226	22,6
Лучевая терапия	43	4,3
Хирургическое лечение	27	2,7
Хирургическое + химиотерапия	17	1,7
Хирургическое+химиотерапия+лучевая терапия	6	0,6
Хирургическое+лучевая терапия	6	0,6

При клиническом обследовании признаков запущенной стадии болезни увеличение надключичного лимфатического узла зарегистрировано в 22,6% случаев, злокачественный плевральный выпот – в 22,9%, паралич возвратного гортанного нерва – в 8,6%, обструкция верхней полой вены – в 5,8% случаев.

Гистопатологические данные указаны в табл. 2.

В группу НМРЛ вошли 821 (82,1%) обследованных больных, в группу МРЛ – 178 (17,8%). Стадии болезни указаны на рис.2.

Обзор методов лечения указан в табл. 3.

В группе НМРЛ ($n=821$) радикальное лечение, включая хирургическое, возможно было провести у 55 пациентов (6,7%).

Сравнение различных клинических параметров зависимости от региона указано в табл. 4.

Таблица 4

**Результаты сравнения
клинических параметров**

Параметры	Территория			p
	равнина	горные	высокогорные	
<i>n</i>	523	463	14	
Курение	497	441	13	0,915
Надключичный узел	122	99	5	0,783
Злокачественный плевральный выпот	131	93	5	0,629
Обструкция верхней полой вены	24	33	1	0,3
Изменение голоса	47	39	0	0,655
Стадия, НМРЛ				
Ia	0	0	0	
Ib	3	3	0	
IIa	3	0	0	
IIb	23	12	0	
IIIa	63	56	2	
IIIb	182	157	5	
IV	121	97	3	
Неизвестный	58	33	0	0,676
Локализация				
Центральный	380	313	10	
Периферический	26	8	0	
Наружная компрессия	24	20	1	
Неизвестный	119	96	3	0,323

Выводы. Рак легкого – все еще ведущая причина смерти от рака во всем мире, и поздний диагноз является фундаментальным препятствием для оптимального результата лечения рака легкого. Первичным фактором риска для рака легкого в 85,0% случаев является курение [5]. Риск увеличивается с числом выкуренных сигарет в день. В нашем исследовании 95% обследованных были курильщиками, история их болезни подтверждает связь курения с развитием рака легкого. Радон, радиоактивный газ, который образуется в результате распада радия-226, является второй

ведущей причиной рака легкого. Распад этого изотопа приводит к освобождению веществ, которые испускают альфа-частицы, которые могут вызвать повреждение клетки и увеличить возможность злокачественного новообразования. Асбест приблизительно в 3–4% случаев является фактором риска развития рака легкого. Кроме того, другие возможные факторы риска включают ремитирующие воспалительные заболевания легкого, рубец легкого в результате перенесенного туберкулеза, семейный анамнез и воздействие других канцерогенных веществ типа bis (chloromethyl) ether, многоциклических ароматических углеводородов, хрома, никеля и мышьяка [6, 9]. В нашем исследовании распространенность рака легкого была намного выше на равнинных территориях, чем горных и высокогорных. По результатам исследования Joshi с соавт. была установлена корреляционная связь рака легкого с определенными профессиями: сельское хозяйство, строительство зданий, дорог [10]. Данные профессии более характерны для равнинных территорий. Поэтому более высокая распространенность рака легкого на равнинных территориях Непала связана с профессиональной принадлежностью.

Центральная локализация опухоли встречалась гораздо чаще (70,3 %), причем бронхоскопическим путем можно было установить гистологическую классификацию опухоли в 65 % случаев. Поэтому можно предположить, что бронхоскопия является наиболее достоверным диагностическим инструментом.

Аденокарцинома – самый распространенный тип опухоли. По результатам нашего исследования установлено, что плоскоклеточный рак – наиболее

часто встречающаяся форма рака (41,3%). Очевидно, что у большинства пациентов имелась запущенная стадия заболевания ($n = 668$), из них III b – у 36,1%, IV – у 23,9% и обширный – у 6,8%. Данные больные были пролечены только с паллиативной целью. Эти результаты согласуются с результатом, полученным Chandrasekhar и соавт. Они указывают, что у 51,1% был диагностирован плоскоклеточный рак, у 72,1% – IIIb и IV стадии болезни [4].

Скрининг-программы по раннему выявлению рака молочной железы, шейки матки, толстой кишки и простаты приводят к более оптимистичному прогнозу заболевания, поэтому необходима разработка скрининг-программы по раннему выявлению рака легкого. Исследования по раннему выявлению рака легкого с помощью спиральной компьютерной томографии подтвердили диагноз рака легкого I стадии в более 80,0% случаев [7, 8, 11]. Среди 821 пациента группы НМРЛ радикальное лечение, включая хирургическое, возможно было провести лишь у 55 пациентов (6,7%), так как диагноз в большинстве случаев установлен в поздней стадии.

По результатам нашего исследования можно констатировать, что факторами для скрининг-обследования является злостное курение, профессиональная и территориальная принадлежность.

Литература

1. Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. С. 85-106.
2. Барчук А.А. Скрининг рака легкого / А.А. Барчук, А.И. Арсеньев, Е.В. Левченко // Вопр. онкологии. 2009. Т. 55, № 1. С. 7-14.
3. Трахтенберг А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. М.: Гэотар медицина, 2000. 600 с.
4. Chandrasekhar T.S. Clinicopathological profile of primary bronchogenic carcinoma treated in tertiary care hospital of western Nepal / T.S. Chandrasekhar, V.S. Binu, G. Vadivelu, et al. // Asia-Pacific J Clinical Oncology. 2006. Vol. 2. P. 98-103.
5. Doll R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors / R. Doll, R. Peto // BMJ. 1976. Vol. 2. P. 1525-1536.
6. Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal / J.F. Jr Fraumeni // J. Natl Cancer Inst. 1975. Vol. 55(5). P. 1039-1046.
7. Henschke C.I. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening / C.I. Henschke, D.I. McCauley, D.F. Yankelevitz, et al. // Lancet. 1999. Vol. 35. P. 99-105.
8. Henschke C.I. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings / C.I. Henschke, D.P. Naidich, D.F. Yankelevitz, et al. // Cancer. 2001. Vol. 92. P. 153-159.
9. Janerich D.T. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household / D.T. Janerich, W.D. Thompson, L.R. Varela, et al. // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. P. 632-636.
10. Joshi S.K. Possible occupational lung cancer in Nepal / S.K. Joshi, B.E. Moen, M. Bratveit // J. Nep. Med. Assoc. 2003. Vol. 42. P. 1-5.
11. Kaneko M. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan / M. Kaneko, M. Kusumoto, T. Kobayashi, et al. // Cancer. 2000. Vol. 89. P. 2485-2488.

ТХАКУР БИНАЙ КУМАР. См. с. 154.

СУСЛИКОВ ВИКЕНТИЙ ЛЕОНИДОВИЧ. См. с. 154.

СУБЕДИ ДХАРМА ДАТТА. См. с. 152.
