

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 1992

УДК 616.24-006.6.-037

И.М.Теплоухова, А.В.Чаклин, М.И.Давыдов

Современные аспекты прогнозирования рака легкого
НИИ клинической онкологии

Проблема прогнозирования рака легкого главным образом может быть освещена в двух направлениях: прогноз частоты заболевания в отдельных регионах, прогноз течения заболевания и выживаемости больных с опухолями этой нозологической группы.

В СССР в 1980 г. было зарегистрировано 77,9 тыс. больных с впервые установленным диагнозом рака легкого. В 1990 г. этот показатель увеличился до 113,5 тыс., а по прогнозу в 1995 г. может быть зарегистрировано 148 тыс. больных. Заболеваемость раком легкого в 1980 г. составила 29,4 на 100 000 населения, а в 1990 г. — 39,4; по прогнозу на 1995 г. этот показатель достигнет 45 на 100 000 населения страны. Наивысшие показатели заболеваемости в 1990 г. были в УССР — 50,5 на 100 000, в Эстонии — 48,5, в РСФСР — 45,8, в Литве — 39,1, в БССР — 38,9 на 100 000 населения. Повсеместно во всех республиках прогнозируется рост частоты рака легкого. При анализе по областям РСФСР ожидаются наивысшие уровни заболеваемости в 1995 г.: в Тверской обл. (70), Алтайском крае (67), Курганской обл. (67), Самарской обл. (68), Ивановской обл. — 65 на 100 000 населения [1, 2].

В последнее десятилетие появились новые понятия и подходы к раскрытию механизмов агрессивности злокачественных процессов в легких, выявлены клоны клеток опухолей с высокой склонностью к метастазированию.

Говоря о прогнозировании, следует различать его периоды: прогноз течения злокачественного процесса в легком, когда уже не удастся провести лечение, кроме симптоматического; прогноз после проведенного радикального лечения; прогноз после паллиативного лечения; прогноз, связанный не только с самим злокачественным процессом, но и с теми условиями, в которые попадает больной после проведенного лечения. В последнем случае мы имеем в виду продолжение воздействия на него тех факторов риска, которые могли быть причиной возникновения рака легкого. При всех периодах следует учитывать степень агрессивности злокачественного процесса.

Известны классические формы рака легкого, различные гистологические типы его, трудности дифференциальной диагностики вызывают гистологические подтипы, особенно мелкоклеточного рака легкого. Встречаются сочетания мелкоклеточного и крупноклеточного типов, мелкоклеточные, плоскоклеточные и железистые структуры, полиморфные гистологические типы

REVIEWS

I.N.Teploukhova, A.V.Chaklin, M.I.Davydov

Modern Aspects of Prognosis in Lung Cancer
Research Institute of Clinical Oncology

The problem of lung cancer prognosis can mainly be considered in two aspects, i.e. prognosis of morbidity in individual regions, prognosis of the disease course and survival in patients with tumors of this nosological group.

In 1980 77.9 thousand cases of first diagnosed lung cancer were detected in the USSR. In 1990 this number reached 113.5 thousand, the expected figure for 1995 is 148 thousand cases. The lung cancer morbidity rate in 1980 was 29.4 per 100,000 people, while in 1990 it was 39.4, the predicted rate for 1995 is 45 per 100,000 population of the country. The highest rates in 1990 were detected in the Ukraine — 50.5 per 100,000, Estonia — 48.5, Russia — 45.8, Lithuania — 39.1, Byelorussia — 38.9 per 100,000 people. An increase in lung cancer rate is predicted in all the republics. In Russia the rate is expected to be the highest in 1995 in the regions of Kalinin (70), Samara (68), Kurgan (67), the Altai territory (67), the region of Ivanov — 65 per 100,000 people [1, 2].

New concepts of and approaches to investigation of mechanisms of malignancy aggressiveness in lungs have been developed over the last decade, clones of tumor cells with expressed tendency to metastasizing have been found.

When speaking of the prognosis we must distinguish several of its periods, i.e. prognosis of the malignance course in the lung, when symptomatic treatment only can be undertaken; prognosis after radical treatment; prognosis after palliative treatment; prognosis incorporating both consideration of the disease course and the conditions of the patient's life after treatment. We mean in the last case that risk factors that could cause lung cancer continue to affect the patient.

The degree of malignancy aggressiveness should be taken into account in each of the prognostic periods.

There are different histologic types of lung cancer. The histologic subtypes are difficult to differentiate, especially in small cell lung cancer.

Combinations of small and large cell types are encountered, as well as small cell, squamous cell and acinar structures, polymorphic histologic types with the neuroendocrine component, etc. We do not consider different lung cancer forms separately, because both small

опухоли с нейроэндокринным компонентом и др. Мы не рассматриваем отдельно разные формы рака легкого, основываясь на том, что мелкоклеточный рак и немелкоклеточный имеют эктодермальный источник и могут происходить из общей стволовой клетки [9].

В ряде публикаций отражены попытки создания разнообразных систем, моделей, формул, схем для прогнозирования рака легкого, включающие обычно несколько прогностических факторов, в основном разрозненных и несистематизированных. Универсальная модель прогнозирования при раке легкого не сложилась. При аденокарциноме I стадии с митотическим индексом меньше 0,005 отмечен наилучший прогноз [21], при аденокарциноме III стадии хороший прогноз выявлен при отсутствии некроза в опухоли, такой же, как и при размерах опухоли менее 3 см. При плоскоклеточном раке I стадии лучший прогноз отмечен при отсутствии инвазии сосудов опухоли, при размере опухоли меньше 5 см и митотическом индексе меньше 0,016 с выраженной воспалительной инфильтрацией [17]. Интересно отметить, что после радикальных резекций при аденокарциноме легкого положительная корреляция с частотой гематогенного метастазирования отмечена со следующими факторами: размер первичного очага, гистологическая структура опухоли, включая инвазию сосудов, гиалинизация и число митозов. Оказалось, что при плоскоклеточном раке легкого эти факторы не играли роли [35]. Отмечено, что плохой прогноз наблюдается у больных с умереннодифференцированными тубулярными и низкодифференцированными аденокарциномами I стадии, а наиболее важным прогностическим фактором считают размеры ядра клеток опухоли [28].

Серьезная проблема прогнозирования рака легкого требует углубленного и комплексного подхода. Было бы ошибкой упрощать злокачественный процесс в легком, ограничивая его до нескольких прогностических факторов. Сложная проблема прогнозирования не может быть решена без понимания сильных и слабых, положительных и отрицательных взаимодействий между отдельными факторами, молекулярных механизмов эндогенной регуляции пролиферации опухолевых клеток, воздействия гормонов, морфологических, иммунологических, биохимических изменений как в органах и тканях, пораженных опухолью, так и в целом организме.

В организме, уже пораженном опухолью, к основным факторам прогноза прежде всего следует отнести особенности самой опухоли. Критерий морфологических особенностей рака легкого целесообразно выделить и поставить его на первое место. В этот критерий входит ряд известных, наиболее значимых прогностических факторов: гистологический тип, дифференцировка клеток, митотический индекс, степень злокачественности, инвазия лимфатических узлов (ЛУ) и

cell and non-small cell carcinomas are of ectodermal origin and can be generated from a common truncal cell [9].

There are a number of publications describing attempts to develop various systems, models, formulae, schemes for prognosis in lung cancer. They mostly incorporate several separate and unsystematized prognostic factors. There is no universal model for prognosis in lung cancer so far. Stage I adenocarcinoma with mitotic index less than 0.005 has the best prognosis [21]; in stage III adenocarcinoma the prognosis is good if there is no necrosis in the tumor, as well as if the tumor is less than 3 cm in size. In stage I squamous cell carcinoma the prognosis is the best in the absence of tumor vessel invasion if the tumor is less than 5 cm in size, the mitotic index is less than 0.016 and pronounced inflammatory infiltration is observed [17]. Note that there is a positive correlation of hematogenous metastasizing after radical resections for lung adenocarcinoma and the following factors: size of the primary tumor, histologic structure of the tumor including vessel invasion, hyalinization and number of mitoses. These factors are found not to play any considerable role in squamous cell carcinoma of the lung [35]. Poor disease course is prognosed in patients with moderately differentiated tubular and poorly differentiated stage I adenocarcinoma; size of the tumor cell nucleus is considered the most important prognostic factor [28].

The serious problem of prognosis in lung cancer requires a profound comprehensive approach. It is not correct to simplify the malignancy progress in the lungs by restricting it to a number of prognostic factors. The complex problem of prognosis in lung cancer cannot be solved without understanding of interrelations between separate factors, molecular mechanisms of endogenous regulation of tumor cell proliferation, hormone effect, complex morphological, immunological, biochemical changes both in the tumor tissue and the body as a whole.

The main prognostic factors in the body affected by the tumor first of all include peculiar features of the tumor itself. We think it reasonable to distinguish and attach the primary importance to the criterion of lung cancer morphological peculiarities. The criterion includes a number of well known and significant prognostic factors, such as histological type, cell differentiation, mitotic index, malignancy grade, lymph and blood vessel invasion, metastatic affection of lymph nodes (LN), anatomic form of tumor growth.

Metastatic affection of regional (pulmonary, bronchopulmonary, truncal and mediastinal) LN is of high prognostic value in lung cancer. Endobronchial forms of lung cancer growth are prognostically the best. Peribronchial tumors with a strong inclination to involvement of mediastinal LN belong to prognostically poor

кровеносных сосудов, поражение метастазами ЛУ, анатомическая форма роста опухоли.

Известно, что высокое прогностическое значение при раке легкого имеет метастатическое поражение регионарных ЛУ: внутрилегочных (пульмональных, бронхопульмональных), корневых и медиастинальных. Эндобронхиальные формы роста рака легкого наиболее благоприятны. Неблагоприятными формами роста центрального рака являются перибронхиальные опухоли, отличающиеся высокой склонностью к поражению ЛУ средостения [3]. Отмечено, что при прорастании ЛУ опухолью прогноз достоверно лучше, чем при метастатическом поражении их [16]. При мелкоклеточном раке легкого большое влияние на прогноз оказывают лимфогенные и гематогенные метастазы [23]. Обнаружение опухолевых клеток в костном мозге больных относится к неблагоприятным факторам. Однако плохой прогноз связывают в основном с наличием отдаленных метастазов в другие органы, а не с фактом поражения костного мозга. При выявлении поражения костного мозга у больных мелкоклеточным раком легкого рекомендуют не отказываться от интенсивной химиотерапии [8].

Известно, что для прогнозирования заболевания имеет большое значение определение ДНК в ядрах клеток злокачественных опухолей. Известно также, что содержание ДНК в ядрах является одной из биологических характеристик злокачественных клеток, и потому опухоли рассматриваются как диплоидные, анеуплоидные, тетраплоидные, гипертетраплоидные и другие, при которых содержание ДНК в ядрах клеток отличается от нормального диплоидного, а в злокачественных опухолях может быть несколько популяций клеток с различным содержанием в них ДНК. В мелкоклеточных и немелкоклеточных раках легких выявлены как диплоидные, так и анеуплоидные клетки.

По данным разных авторов [10, 18, 25], при немелкоклеточных формах рака легкого анеуплоидия выявлена в 61—100% опухолей. Больные с анеуплоидными опухолями имели худший прогноз по сравнению с больными с диплоидными опухолями ($p < 0,001$). Анеуплоидное содержание ДНК отражает более высокую степень злокачественности опухоли и при выполнении резекции легкого может указывать на необходимость назначения больным дополнительного лечения [34]. Выживаемость при диплоидных опухолях выше, чем при анеуплоидных, и пloidность относят к надежному, независимому фактору прогноза [29, 31, 33]. Анеуплоидия сочетается с сосудистой инвазией и метастазированием в ЛУ [29]. Больные с аденокарциномой легкого при индексе ДНК больше 2,5 имели большую продолжительность жизни ($p = 0,05$) по сравнению с больными, в опухолях которых индекс ДНК был меньше 2,5

forms of growth of central cancer [3]. The prognosis is significantly better in affection of LN by the tumor than in their metastatic affection [16]. Presence of lympho- and hematogeneous metastases influences the prognosis greatly in small cell lung cancer [23]. Tumor cells in the bone marrow are a poor factor. However the poor prognosis is mainly associated with presence of distant metastases in other organs rather than with the bone marrow involvement. Intensive chemotherapy is recommended on detection of bone marrow affection in patients with small cell lung carcinoma [8].

Determination of DNA in nuclei of malignant tumor cells is of great importance for the prognosis. The DNA content characterizes malignant cells, therefore the tumors may be considered as diploid, aneuploid, tetraploid, hypertetraploid and of other types with abnormal (different from diploid) DNA content. Malignant tumors may contain a number of cell populations with different DNA contents. Both diploid and aneuploid cells are found in small cell and non-small cell lung carcinomas.

Aneuploidy is detected in 61—100% of non-small cell lung carcinomas by different authors [10, 18, 25]. Aneuploid tumor cases have a poorer prognosis as compared with diploid tumors ($p < 0.001$). Aneuploid DNA content means a higher malignancy grade and therefore suggests additional treatment after lung resections [34]. Survival in diploid tumors is higher than in aneuploid ones. Ploidy is considered a reliable, independent prognostic factor [29, 31, 33]. Aneuploidy is accompanied with vessel invasion and LN metastases [29]. Patients with lung adenocarcinoma having the DNA index greater than 2.5 have longer life time ($p=0.05$) as compared to those with DNA index less than 2.5 [32]. Ploidy appears to be connected with cell differentiation of lung malignant tumors too. The DNA content is the highest in poorly differentiated stage I, II, III, IV adenocarcinomas as compared with highly differentiated ones ($p < 0.001$). Within poorly differentiated adenocarcinomas the DNA content in cellular nuclei is higher in stage III, IV than in stage I, II disease ($p < 0.01$) [6]. There is a tendency to increase in aneuploidy at later disease stages [18]. Aneuploid cells are detected in all poorly differentiated lung tumors [10]. There is a statistically significant difference in ploidy of tumor cells depending upon age, i.e. in patients less than 70 years of age aneuploid cells are found in 51% of squamous cell carcinomas, in elder patients the percentage is 67 [31].

The fraction of S-phase cells is important for prognosis in all histological forms of lung cancer. The S-cell fraction (of non-small cell carcinoma) correlates with the disease advance, tumor size and histological grade of malignancy [15, 25]. The mean life time in malignant mesothelioma is found to decrease if the S-phase cell fraction is more than 6% [11].

[32]. Оказалось, что плоидность связана и с дифференцировкой клеток злокачественных опухолей легких. Наиболее высокое содержание ДНК выявлено в низкодифференцированных аденокарциномах по сравнению с высокодифференцированными ($p < 0,001$) при I, II и III, IV стадиях заболевания. Внутри группы низкодифференцированных аденокарцином содержание ДНК в ядрах клеток выше при III и IV стадиях заболевания по сравнению с содержанием ДНК при I и II стадиях ($p < 0,01$) [6]. Наблюдается тенденция к возрастанию анеуплоидии на поздних стадиях заболевания [18]. При всех низкодифференцированных опухолях легкого присутствовали анеуплоидные клетки [10]. Выявлено достоверное различие плоидности клеток опухоли по возрастным особенностям: в возрасте моложе 70 лет анеуплоидные клетки при плоскоклеточном раке легкого I стадии обнаружены в 51% наблюдений, а в более пожилом возрасте — в 67% [31].

Говоря о прогнозировании, нельзя не учитывать значение числа клеток в S-фазе клеточного цикла для всех гистологических типов рака легкого. Число клеток в S-фазе клеточного цикла (немелкоклеточного рака) коррелировало со стадией распространенности процесса, размерами опухоли и гистологической степенью злокачественности [15, 25]. При злокачественной мезотелиоме плевры отмечено снижение средней продолжительности жизни, если содержание клеток в S-фазе клеточного цикла превышало 6% [11].

Известно, что при раке легкого имеются нарушения эндокринной системы и продукции ряда различных гормонов. Эти эндокринно-обменные нарушения являются объектом постоянного внимания и изучения со стороны онкоэндокринологов. Особого внимания заслуживает изучение проблемы гормонально-метаболического статуса больных при различных формах рака легкого. Карциноид и мелкоклеточный рак легкого — опухоли нейроэндокринной системы [24]. У больных мелкоклеточным раком легкого значительно изменен метаболизм тиреоидных гормонов и он заметно отличается от нарушений гормонального гомеостаза при неонкологических заболеваниях. Связывание половых гормонов глобулинами в периферических тканях у больных мелкоклеточным раком легкого оказалось повышенным на 270% по сравнению с контролем [13]. В опухолях легких обнаружены рецепторы стероидных гормонов. Содержание рецепторов глюкокортикоидов (РГ) достоверно снижено у больных плоскоклеточным раком легкого III стадии по сравнению с их содержанием в опухолях при I и II стадиях заболевания. У больных с аденокарциномой легкого число РГ имеет тенденцию к увеличению по мере прогрессирования злокачественного процесса [7]. В плане решения вопросов прогнозирования и чувствительности различных форм

Disorder in the endocrine system and production of various hormones is characteristic of lung cancer. The exchange abnormalities attract close attention of oncoendocrinologists. Study of hormone metabolic status is of primary importance in lung cancer. Carcinoid and small cell lung carcinoma are tumors of the endocrine system [24]. Patients with small cell lung carcinoma exhibit considerable changes in thyroid hormone metabolism, different from abnormalities of hormonal homeostasis in non-cancer patients. Globulin binding of sex hormones in peripheral tissues in small cell lung cancer patients is increased by 270% as compared with controls [13]. Steroid hormone receptors are found in lung tumors. Content of glucocorticoid receptors (GR) is significantly less in patients with stage III squamous cell lung carcinoma as compared with their level in stage I, II disease. GR content in lung adenocarcinoma tends to increase with progression of the malignant lesion [7]. As concerns prognosis and response of different lung cancer forms to hormonal therapy the status of the endocrine system and production of hormones have not been studied well enough by now.

The patient's immunity status is of great importance as for progression of the malignant disease. The advance of lung cancer is accompanied with immunodeficiency that increases with malignancy progression. Cancer patients exhibit changes in the immunity function, insufficient activity of natural killers (NK), enhanced synthesis of immunoglobulins A, G, M and their increased level in the blood serum. NK cells make a great contribution to the system of body natural defence, they act as first line fighters by killing transformed cells in tissues and blood [5]. Inoperable lung cancer patients present a considerable rise in circulatory immune complexes in the blood serum [4].

The malignant tumor of any localization develops changes in antigen content as the malignance progresses. Study of tumor antigens gives additional valuable information both for differential tumor diagnosis and individual prognosis (together with other factors). The following tumor antigens and markers are considered the most indicative in different histological lung cancer forms: carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA-50, CA-19-9, tissue polypeptide antigen, calcitonin, neurospecific enolase [14, 22, 26, 30] and others. Lung cancer markers are related with tumor histological peculiarities. Increased CEA content is found in the blood serum of patients with lung cancer of any histological form, more frequently in adenocarcinoma [14, 20, 30]. The higher is the CEA content in the serum of operable lung cancer patients, the greater is the disease advance and the poorer are the operability and survival [20]. Neuron-specific enolase be-

рака легкого к гормональной терапии состояние эндокринной системы и продукция гормонов при раке легкого недостаточно хорошо изучены.

Известно, что для прогрессирования злокачественного процесса имеет большое значение иммунологический статус больных. Развитие рака легкого сопровождается состоянием иммунодефицита, усиливающегося по мере прогрессирования злокачественного процесса. Известно, что у онкологических больных изменены показатели функциональной активности иммунной системы, имеется недостаточная активность естественных киллеров (NK-клеток), увеличивается синтез иммуноглобулинов А, G, М и их повышенный уровень определяется в сыворотке крови. NK-клетки занимают важное место в системе естественной резистентности организма, выполняя функцию первой линии защиты против роста опухолевых клеток, уничтожая появляющиеся в тканях и крови трансформированные клетки [5]. У неоперабельных больных при раке легкого наблюдается значительное увеличение циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови [4].

Известно, что злокачественная опухоль любой локализации на фоне нарушенных метаболических особенностей в процессе малигнизации приобретает измененный антигенный состав. Изучение опухолевых антигенов дает дополнительную важную информацию не только для дифференциальной диагностики опухоли, но и для индивидуального прогнозирования (вместе с другими факторами). Среди опухолевых антигенов и маркеров при различных гистологических типах рака легкого наибольшее признание получили: раково-эмбриональный антиген (РЭА), углеводные антигены СА-50, СА-19-9, тканевый полипептидный антиген, кальцитонин, нейроспецифическая енолаза [14, 22, 26, 30] и др. Опухолевые маркеры при раке легкого связаны с гистологическими особенностями опухоли. Повышенное содержание РЭА в сыворотке крови больных определяется при всех гистологических типах рака легкого, чаще при аденокарциноме [14, 20, 30]. Отмечено, что при операбельном раке легкого чем выше содержание РЭА в сыворотке крови больных, тем больше распространенность опухоли, ниже операбельность и хуже выживаемость [20]. Нейронспецифическую енолазу относят к маркеру мелкоклеточного рака легкого [12, 19], хотя повышенное содержание ее определяется и у больных немелкоклеточным раком легкого и больных с доброкачественными заболеваниями легкого ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами [12].

Изучение variability содержания некоторых опухолевых антигенов и маркеров наряду с другими факторами позволяет уловить закономерности опухолевого роста и предвидеть дальнейшее развитие заболевания. Известно, что повышение уровня некоторых

longs to markers of small cell lung carcinoma [12 19], though its increased content as compared to normal donors ($p < 0.05$) is also detected in patients with non-small cell lung carcinoma and benign lung tumors [12].

Study of content variability of some tumor antigens and markers together with other factors allows regularities in the tumor growth to be discovered and further disease progress to be predicted. An increased level of some markers after any treatment may indicate that the management was not radical.

The rate of malignant tumor growth, duration of remission, time of relapsing and metastasizing depend on many factors. The factors participating in growth, proliferation, differentiation and death of tumor cells interesting for the prognosis are, as follows: growth factors (epidermal, transforming, platelet-derived, angiogenic), a system of interferons, interleukins, tumor necrosis factors, prostaglandins, polyamines. Mechanisms of their interrelations are studied insufficiently. The small cell lung carcinoma is known to double in volume twice as slowly as other histological types of lung cancer. 43% of adenocarcinoma cases without LN involvement and 71% with LN affection (N1 and N2) demonstrate expression of receptors of epidermal growth factors.

Clinical prognostic factors are of great value for oncologists, such as TNM classification of the tumor (with distinguishing of T3 and T4 groups depending upon presence of malignant tumor elements in pleural exudation, distinguishing of T4 with affection of the atrium and tracheal bifurcation that has a better prognosis, detection of intrapleural LN involvement and distinguishing of N3 in affection of the mediastinum) [27], clinical stage of the disease, treatment undertaken and its outcomes, complications, age, sex, remission duration, time of relapsing and metastasizing, concurrent diseases. Radicality and extend of the surgery are the leading factors of the prognosis. The prognosis depends upon possibility of combined treatment, potentials of chemo- and immunotherapy by indications, adequate parenteral nutrition. Remote results may vary significantly in different histological types of lung cancer.

Besides the above-mentioned factors there is a number of others important for prognosis. Environmental conditions play a considerable role in tumor development in the organism, as well as genetic proneness of the patient and effect of some oncogens. The risk of lung cancer is to a great degree determined by living conditions, habits and customs. The combined effect of ecological and behavioral factors undoubtedly influences the rate of morbidity, especially in industrial regions where the air is more polluted and the number of smokers is usually greater than in other regions. Inten-

маркеров в сыворотке крови больных после любого вида лечения может указывать на нерадикальность проведенных лечебных мероприятий.

Скорость роста злокачественной опухоли, продолжительность ремиссии, время появления рецидивов и метастазов зависят от многих факторов. Внимание онкологов привлекают факторы, участвующие в росте пролиферации, дифференцировке и гибели клеток опухоли: факторы роста (эпидермальный, трансформирующий, тромбоцитарный, ангиогенный), система интерферонов, интерлейкины, факторы некроза опухолей, простагландины, полиамины. Механизмы взаимодействия этой группы факторов недостаточно хорошо изучены. Известно, что время удвоения объема опухоли при мелкоклеточном раке легкого больше, чем при других гистологических типах рака легкого. При аденокарциноме легкого в 43% случаев (без поражения ЛУ) выявлена экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста, а с вовлечением ЛУ (N_1 и N_2) — в 71% случаев [17].

Для онкологов и врачей практической лечебной сети важное значение имеют клинические факторы прогноза: классификация опухолей по системе TNM (с выделением групп распространенности опухоли T3 и T4 в зависимости от наличия элементов злокачественной опухоли в плевральном выпоте, выделение T4 с поражением предсердия и бифуркации трахеи с относительно более благоприятным прогнозом, определение поражения внутрилегочных ЛУ и выделение N3 при поражении средостения) [27], клиническая стадия заболевания, проведенное лечение и его результаты, осложнения, возраст и пол больных, продолжительность ремиссии, время появления рецидивов и метастазов, сопутствующие заболевания. Ведущими факторами являются радикальность и объем оперативного вмешательства. Прогноз во многом зависит и от применения комбинированного лечения, возможностей лучевой, химио-, иммунотерапии по показаниям, адекватного парентерального питания. Известно, что отдаленные результаты лечения могут весьма варьировать при разных гистологических типах рака легкого.

Вышеописанным нельзя исчерпать перечень факторов прогноза. Известно, что к появлению опухолей организма приводит ряд условий внешней среды в сочетании с генетическим предрасположением, воздействием онкогенов. Формирование факторов риска возникновения рака легкого определяется во многом условиями жизни, обычаями и привычками. Сочетанное влияние экологических и поведенческих факторов, несомненно, сказывается на росте заболеваемости, особенно в промышленно развитых регионах, где, помимо загрязнения атмосферы, отмечается относительно большее число курящих, чем в других районах. Только усиление

сификация anti-smoking campaign and increased attention to protection of the environment can contribute to decrease in the lung cancer rate.

Thus the hazard of lung cancer to a great degree depends upon both measures taken by the state and behavior of every individual. The correlation between the lung cancer rate and the number of cigarettes smoked, as well as the term of smoking indicates that decrease in the lung cancer morbidity can hardly be predicted by the end of the 20th century.

There is another aspect worthy of attention in the problem of lung cancer prognosis. After treatment most patients live under the same environmental conditions that induced lung cancer. Even if a patient gives up smoking he as a rule continues to be a passive smoker. Well-arranged propaganda of healthy behavior is necessary both for the patient and his relatives.

Study of prognostic factors in lung cancer is of great scientific and practical value, it is closely connected with the problem of human ecology.

Prophylaxis of lung cancer requires search and investigation of harmful industrial factors, i.e. carcinogenic compounds, as well as implementation of safety arrangements at industrial enterprises where high risk of lung cancer is detected.

On summing up the above-said a model may be composed of 7 groups of the most important (to our minds) prognostic factors. The model comprises accumulated and partially systematized data on criteria and factors of the prognosis that may indicate objectives of the further study, though the model is not free from disputable positions.

Group 1. Morphologic tumor characteristics. Histological type, cell differentiation, mitotic index, malignancy grade, invasion of lymph and blood vessels, metastatic involvement of LN, anatomic form of tumor growth. Ploidy, i.e. DNA content in the primary tumor and metastases, S-phase cell fraction.

Group 2. Status of GR in the primary tumor, endocrinological peculiarities.

Group 3. The body immunity status, i.e. the number and activity of T-, B-lymphocytes, macrophages, NK. Behavior of immunoglobulins A, G, M.

Group 4. Behavior of tumor antigens and markers.

Group 5. Factors participating in growth, proliferation, differentiation and death of tumor cells, i.e. growth factors (epidermal, transforming, platelet-derived, angiogenic), the interferon system, interleukins, tumor necrosis factors, polyamines.

Group 6. Clinical factors: TNM classification of the tumor, clinical stage of the disease, treatment undertaken and its outcomes, complications, age, sex, remission duration, time of relapsing and metastasizing,

пропаганды борьбы с курением и повышенное внимание к охране внешней среды могут в конечном итоге способствовать снижению заболеваемости раком легкого.

Таким образом, можно сказать, что проблема борьбы с этим заболеванием во многом зависит как от государственных мероприятий, так и от индивидуального поведения каждого человека. Прямая корреляция частоты рака легкого и числа выкуриваемых папирос, а также возраста начала курения показывает, что прогноз в отношении рака легкого неблагоприятен и, к сожалению, до конца XX столетия ожидать снижения заболеваемости не приходится.

В отношении прогноза рака легкого есть еще один аспект, которому следует уделить должное внимание. После проведенного лечения наступает период реабилитации. К сожалению, у большинства больных он проходит в тех же условиях внешней среды, которые были повинны в возникновении злокачественного процесса. И если даже сам больной добивается отказа от курения, то он, как правило, остается заложником этой привычки как пассивный курильщик. В этом случае для улучшения прогноза необходимо хорошо организованная пропаганда поведенческой программы для больного, проводимая как с ним лично, так и с его близкими людьми.

Изучение факторов прогноза при раке легкого имеет исключительно важное научное и практическое значение, оно тесно связано с проблемой "Экология человека".

Исследования в области поиска вредных производственных факторов — канцерогенных веществ и проведение мероприятий по охране труда на тех производствах, где удастся выявить группы повышенного риска развития злокачественного заболевания легких, — одна из неотложных задач в борьбе за профилактику развития этого тяжелейшего заболевания.

Обобщая вышеизложенное, можно составить модель, состоящую из 7 групп прогностических критериев с входящими в них наиболее значимыми (на наш взгляд) прогностическими факторами. Модель включает в себя исторически накопленные и частично уже систематизированные знания о критериях и факторах прогноза, требующих определенной направленности дальнейших исследований, хотя в модели есть еще и много спорных моментов.

Первая группа. Морфологические характеристики опухоли. Гистологический тип, дифференцировка клеток, митотический индекс, степень злокачественности, инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, поражение метастазами ЛУ, анатомическая форма роста опухоли. Пloidность — содержание ДНК в первичных опухолях и метастазах. Процент клеток в S-фазе клеточного цикла.

concurrent diseases.

Group 7. Ecological and behavioral risk factors.

The 7 groups of prognostic criteria are a harmonious system of various interrelated prognostic factors. There are a number of other more or less prognostically poor or good factors and signs that should be taken into account, e.g. proneness to lung malignancy in the family, peculiarities of endocrine, lipid, carbohydrate, protein, nitrogen metabolism, abnormal metabolism of micro- and macroelements, acidosis and alkalosis status, etc. Study and polyvariance discriminant analysis of the 7 groups of prognostic factors will allow determination of expression degree of any prognostic factor of this set, as well as of its links with the other prognostic factors. Results of the multifactorial analysis will be a contribution to the fund of knowledge and will presumably allow for direct pharmacological effect on the pathologic cell proliferation and differentiation. The multifactorial investigations will provide higher accuracy of the individual prognosis, better control of the disease course, as well as indicate new approaches to effective treatment.

We shall appreciate criticism on the prognosis model for lung cancer, as well as any suggestions or additions to it. We are ready to discuss its advantages and disadvantages.

SPONSORED BY



FARMITALIA CARLO ERBA

Вторая группа. Эндокринологические особенности. Статус РГ в опухоли.

Третья группа. Иммунологический статус организма, количество и активность Т-, В-лимфоцитов, активность макрофагов НК-клеток. Поведение иммуноглобулинов А, G, М.

Четвертая группа. Поведение опухолевых антигенов, маркеров.

Пятая группа. Факторы, участвующие в росте, пролиферации, дифференцировке и гибели клеток опухоли: факторы роста (эпидермальный, трансформирующий, тромбоцитарный, ангиогенный), система интерферонов, интерлейкины, факторы некроза опухолей, простагландины, полиамины.

Шестая группа. Клинические факторы: классификация опухолей по системе TNM, клиническая стадия заболевания, проведенное лечение и его результаты, осложнения, возраст и пол больных, продолжительность ремиссии, время появления рецидивов и метастазов, сопутствующие заболевания.

Седьмая группа. Экологические и поведенческие факторы риска.

При глубоком анализе предлагаемых 7 групп прогностических критериев вырисовывается стройная система разнообразных взаимозависимых факторов прогноза. Наряду с наиболее значимыми (на наш взгляд) факторами прогноза существует целый ряд более благоприятных, менее благоприятных для прогноза факторов и признаков, которые необходимо учитывать: семейная предрасположенность к злокачественным заболеваниям легких; особенности эндокринного, липидного, углеводного, белкового, азотистого обмена, нарушение обмена микро- и макроэлементов, состояние ацидоза и алкалоза и ряд других. Глубокое изучение и поливариантный дискриминантный анализ 7 групп прогностических критериев позволяет выявить разную степень выраженности любого прогностического фактора, а также его взаимосвязи с другими прогностическими факторами. Результаты исследования будут способствовать накоплению фонда знаний, которые, возможно, позволят быстрее подойти к направленному фармакологическому воздействию на патологическую пролиферацию и дифференцировку клеток. Многофакторные кооперированные исследования могут выявить более высокую степень точности индивидуального прогнозирования, дадут возможность лучше контролировать ход болезни, указать новые подходы к более эффективному лечению различных гистологических форм рака легкого.

Будем признательны за критические замечания, предложения и дополнения к модели прогнозирования при раке легкого. Готовы обсуждать ее достоинства и недостатки.

Поступила 08.10.91. / Submitted 08.10.91.

Л и т е р а т у р а

1. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Бармина Н.М. и др. Злокачественные новообразования в СССР. — М., 1990.
2. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Бармина Н.М., Ефимов С.С. Злокачественные новообразования в СССР, 1989—1990 гг. — М., 1991.
3. Жарков В.В. // *Вопр.онкол.* — 1990. — Т.36, № 1. — С. 58—62.
4. Касьяненко И.В., Пивнюк В.М., Пивнюк Н.А. // *Экспер.онкол.* — 1987. — № 6 — С. 55—58.
5. Ломакин М.С., Майский И.Н. // *Успехи соврем.биол.* — 1985. — Т.99, вып. 2. — С. 249—262.
6. Asamura Hisao, Nakajima Takashi, Mukai Kiyoshi et al. // *Cancer (Philad.)* — 1989. — Vol. 64, № 8. — P. 1657—1664.
7. Beattie G.W., Hansen N.W., Thomas P.A. // *Ibid.* — 1985. — Vol. 45, № 9. — P. 4206—4214.
8. Bezuda W.R., Lewis D., Livin N. // *Ibid.* — 1986. — Vol. 58, № 8 — P. 1762—1765.
9. Carney D.N. // *Europ. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 25, № 1. — P. 9—11.
10. Christov K., Simeonov A., Tzonev P. // *Cell Tiss. Kinet.* — 1989. — Vol. 22, № 2. — P. 127.
11. Dazzi H., Thatcher N., Halseton P.S. et al. // *J.Path.* — 1990. — Vol. 162, № 1. — P. 51—55.
12. Ebert W., Hug G., Stabrey A., Bulzebruck H. // *Tumor Diagn. Ther.* — 1990. — Vol. 11, № 2. — P. 60—67.
13. Faber J., Poulsen S., Iversen P., Kirkegaard C. // *Acta endocr.(Kbn.).* — 1988. — Vol. 118, № 3. — P. 460—464.
14. Fischbach W., Jany B. // *Tumor Diagn. Ther.* — 1988. — Vol. 9, № 2. — P. 52—57.
15. Grignani F., Varoli F., Lavezzi A.M. et al. // *Minerva med.* — 1989. — Vol. 80, № 3. — P. 195—197.
16. Huwer H., Volkmer I., Hulsewede R., Hausinger F. // *J.Thorac. Cardiovasc.Surg.* — 1989. — Vol. 37, № 5. — P. 281—284.
17. Ishida T., Nishino T., Kaneko S. et al. // *Cancer J.* — 1990. — Vol.3, № 6. — P. 328—331.
18. Isobe Hiroshi, Ito Masami, Shimizu Toru et al. // *Хайган-Lung Cancer.* — 1987. — Vol. 27, № 2. — P. 125—132.
19. Kamei Tadashi, Fukuoka Masahiro, Takada Minoru et al. // *Ibid.* — 1989. — Vol. 29, № 6. — P. 641—647.
20. Kunishima Kazuo, Takagi Iwao, Suyama Motokazu et al. // *Ibid.* — 1990. — Vol. 30, № 2. — P. 212—222.
21. Kurita Akira // *Ibid.* — 1988. — Vol. 28, № 1. — P. 37—47.
22. Leo G., Gerardi R., Ruviezzo M. et al. // *Folia oncol.* — 1988. — Vol. 11, № 3. — P. 395—400.
23. Manegold C., Bulzebruck H., Drings P., Vogt-Maykopf I. // *Onkologie.* — 1989. — Bd 12, № 5. — S. 240—245.
24. Maryniak R., Nasierowska A. // *Pneumol.pol.* — 1989. — Vol. 57, № 10—12. — P. 489—495.
25. Moran R.E., Melamed M.R. // *Ann.Quant Cytol.* — 1984. — Vol. 6, № 2. — P. 99—104.
26. Ratto G.B., Capponi G., De Grandi R. et al. // *Minerva chir.* — 1990. — Vol. 45, № 20. — P. 1273—1280.
27. Sagawa Motoyasu, Saito Yasuki, Takahashi Satomi et al. // *Хайган - Lung Cancer.* — 1990. — Vol. 30, № 3. — P. 333—339.
28. Sugiura T., Fusc K., Okuda K. et al. // *Jap.J.Cancer clin.* — 1988. — Vol. 34, № 11. — P. 1550—1553.
29. Uchiyama Yoshitaka, Kimino Koji, Yamaoka Norio et al. // *Хайган - Lung cancer.* — 1990. — Vol. 30, № 3. — P. 407—413.
30. Ulsperger Karrer K. // *Med.Oncol.Tumor Pharmacother.* — 1988. — Vol. 5, Suppl. 1. — P. 21—31.
31. Van Bogedom P.C., Baak J.P.A., Stroet-van G.C. et al. // *Cancer (Philad.).* — 1989. — Vol. 63, № 1. — P. 143—147.
32. Volm M., Mattern J., Muller Th., Vogt-Moykopf I. // *Tumor Diagn.Ther.* — 1988. — Vol. 9, № 5. — P. 177—181.
33. Volm M., Hahn E.W., Mattern J. et al. // *Cancer Res.* — 1988. — Vol. 48, № 10. — P. 2923—2928.
34. Yamaoka Norio, Uchiyama Yoshitaka, Azuma Kouji et al. // *Хайган - Lung Cancer.* — 1990. — Vol. 30, № 1. — P. 9—18.
35. Yusa Toshikazu, Yamaguchi Yataka, Saito Yukio et al. // *Ibid.* — P. 35—41.