

*Елена Александровна Смирнова¹, Алентина Ивановна Павловская²,
Натан Танфелевич Райхлин¹, Борис Евсеевич Полоцкий³,
Станислав Владимирович Свиридов³,
Константин Константинович Лактионов³, Сергей Семенович Герасимов³*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КРУПНОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ

¹ *Лаборатория гистохимии и электронной микроскопии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

² *Патологоанатомическое отделение НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

³ *Торакальное отделение НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)*

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии, Смирнова Елена Александровна

Задачей настоящего исследования явилось светооптическое и электронно-микроскопическое изучение крупноклеточного рака легкого с целью выявления его дифференциально-диагностических и прогностических признаков. Материалом для исследования послужил операционный материал 57 больных крупноклеточным раком легкого. Электронно-микроскопически изучено 28 наблюдений. Согласно результатам анализа данных электронно-микроскопического исследования, крупноклеточный рак легкого является низкодифференцированной опухолью с проявлениями ультраструктурного полиморфизма и тенденцией к дифференцировке по типу плоского эпителия, аденокарциномы и/или нейроэндокринных клеток. Прогностическую роль факторов оценивали путем сопоставления соотношения дифференцированных и недифференцированных клеток с отдаленными результатами при одинаковых клинических данных. Наиболее информативным ультраструктурным признаком оказалось соотношение дифференцированных и недифференцированных клеток. При сопоставлении с клиническими данными было выявлено, что в случае одинаковой распространенности процесса отмечается разная выживаемость в зависимости от ультраструктурных особенностей. Так, из 6 больных со стадией T3N0M0 2 (крупноклеточный рак с признаками дифференцировки по типу клеток Клара) прожили 10 и 14 лет, 2 признали онкоцитарной дифференцировки) — более 5 лет, 2 (крупноклеточный рак с признаками дифференцировки по типу бокаловидных клеток) — менее 2 лет. Таким образом, прогноз крупноклеточного рака зависит не только от распространенности опухоли, но и от типа и степени ультраструктурной дифференцировки клеток.

Ключевые слова: крупноклеточный рак легкого, морфологические критерии, диагностика, прогноз.

Крупноклеточный рак легкого (ККРЛ) — особый тип рака легкого с низкой степенью дифференцировки. В литературе существовали несколько синонимов для его обозначения: солидный плеоморфный рак [11], плеоморфный [12], крупноклеточный [11], полигонально-

клеточный [9], недифференцированный крупноклеточный [9], малодифференцированный плоскоклеточный, солидный [1]. Многообразие названий обусловлено описательным характером гистологической картины и отсутствием единых взглядов на гистогенез, морфологическую структуру, характер течения заболевания и прогноз при этой форме рака легкого, а диагноз основан на исключении светооптических признаков плоскоклеточной, железистой и нейроэндокринной дифференцировки. При электронно-микроскопическом исследовании

© Смирнова Е. А., Павловская А. И., Райхлин Н. Т., Полоцкий Б. Е., Свиридов С. В., Лактионов К. К., Герасимов С. С., 2008
УДК 616.24-006.6-07-037

обнаружено, что большинство вариантов крупноклеточного рака состоят из ультраструктурно недифференцированных клеток. В ряде случаев встречаются поля опухолевых клеток с признаками плоскоклеточной, железистой или эндокринной дифференцировки.

ККРЛ составляет от 9 до 19% всех злокачественных опухолей легкого [2—8]. Согласно Международной гистологической классификации опухолей легкого (ВОЗ, 2004) [10] выделяют следующие варианты.

Крупноклеточный рак (рис. 1). Опухоль состоит из крупных полигональной формы клеток с пузырьковидными ядрами и четкими нуклеолами, образующими солидные поля и/или железистые структуры.

Крупноклеточный нейроэндокринный рак. Он имеет некоторые признаки нейроэндокринной дифференцировки (гнездный, трабекулярный типы роста, формирование розеток и палисадообразное расположение клеток по периферии комплексов опухоли). Опухолевые клетки с умеренной или широкой цитоплазмой, в ядрах имеются четкие ядрышки. Число митозов 11 и более (в среднем около 75) на 10 полей зрения при общем увеличении 400. Выражены некрозы. По данным иммуногистохимического исследования, опухолевые клетки экспрессируют нейроэндокринные маркеры, около 50% ТТФ-1-позитивны. Экспрессия цитокератинов 1, 5, 10, 14, 20 не характерна.

Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак. Это сочетание нейроэндокринного рака с аденокарциномой, плоскоклеточным, гигантоклеточным или веретенкоклеточным раком.

Базалоидный вариант крупноклеточного рака. Опухоль характеризуется солидно-узловым типом роста или ростом в виде анастомозирующих трабекул с палисадообразным расположением клеток по периферии. Опухолевые клетки мноморфные, кубические, верете-

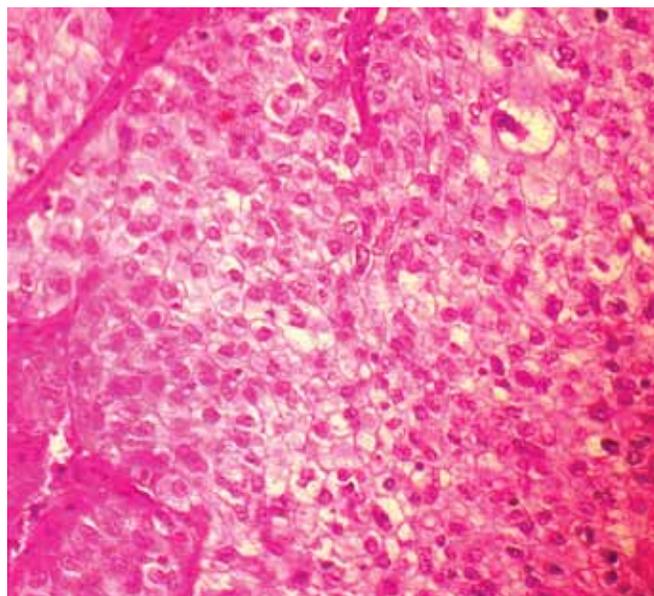


Рисунок 1. Крупноклеточный светлоклеточный рак легкого, состоящий из крупных полигональных клеток со светлой «водянистой» цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, · 200.

новидные с умеренно гиперхромным ядром без нуклеол или с нуклеолами. Цитоплазма узкая, число митозов 15—20 на 10 полей зрения при общем увеличении 400. Часто определяются некрозы типа comedo, могут встречаться розетки, небольшие кистозные полости. При иммуногистохимическом исследовании в опухоли определяется экспрессия кератинов 1, 5, 10, и 14, а также отсутствует ТТФ-1.

Лимфоэпителиоподобный вариант крупноклеточного рака. Эта опухоль характеризуется синцитиоподобным типом роста опухолевых клеток, имеющих крупное пузырьковидное ядро с четкой эозинофильной нуклеолой. В опухоли выражена лимфоидно-клеточная инфильтрация, состоящая из смеси малых лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов и немногочисленных нейтрофилов или эозинофилов. Лимфоидный инфильтрат присутствует в опухоли и в метастатических очагах. При иммуногистохимическом исследовании в ядрах опухолевых клеток обнаруживают EBER-1RNA.

Светлоклеточный вариант крупноклеточного рака. Отличительной чертой этого варианта рака являются крупные полигональной формы клетки со светлой «водянистой» или пенистой цитоплазмой с наличием в ней гликогена или без него.

Крупноклеточный рак с рабдоподобным фенотипом. Опухоль характеризуется тем, что примерно 10% популяции клеток составляют рабдоидные клетки, в цитоплазме которых видны эозинофильные глобулы (промежуточные филаменты), дающие позитивную реакцию с цитокератинами и виментином. Этот вариант встречается очень редко.

Несмотря на то что при электронно-микроскопическом исследовании большая часть вариантов крупноклеточного рака состоит из ультраструктурно недифференцированных клеток, в отдельных наблюдениях можно видеть ультраструктурные признаки органо-, ткане- и цитоспецифической дифференцировки, что при одинаковых исходных данных, прежде всего распространенности процесса, влияет на течение и прогноз заболевания.

Задачей настоящего исследования явилось электронно-микроскопическое изучение ККРЛ с целью выявления его дифференциально-диагностических и прогностических признаков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучен операционный материал 57 больных ККРЛ, оперированных в торакальном отделении НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в период с 1970 по 2005 г. Среди оперированных было 55 (96,5%) мужчин и 2 (3,5%) женщины. Опухоль локализовалась в верхней доле легкого в 39 (68,4%) случаях, в нижней доле — в 17 (29,8%) и в средней доле — в одном (1,8%). Периферический рак был у 40 пациентов, центральный — у 17. Слева опухоль локализовалась у 31 (54,4%) пациента, справа — у 26 (45,6%).

Радикальное хирургическое лечение проведено 50 (87,7%) больным, паллиативное (+ пробные операции) — 7 (12,3%). Из общего числа всех операций 34 (59,6%) составили различные по характеру резекции легкого, у 20 (35,1%) пациентов была выполнена пневмонэктомия, у 3

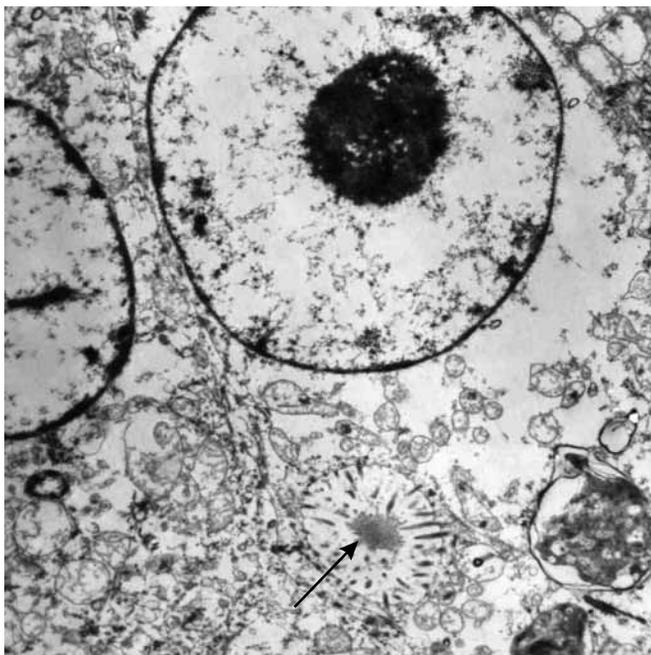


Рисунок 2. Внутриклеточный каналец в цитоплазме опухолевой клетки (показан стрелкой). Электронограмма, · 6000.

(5,3%) — эксплоративная торакотомия. Резектабельность составила 95%. Стандартные хирургические вмешательства выполнены 34 (59,6%) пациентам, расширенные и расширенно-комбинированные — 14 (24,6%) и 7 (12,3%) соответственно.

Комплексное обследование и последующее хирургическое лечение с морфологическим исследованием позволило распределить больных по распространенности и стадии заболевания следующим образом (см. таблицу).

У 26 больных отмечена I стадия заболевания. У 1 больного диагностирована IV стадия (M1). В этом случае операция была ограничена эксплоративной торакотомией из-за диссеминации опухоли по плевре.

В ходе динамического наблюдения после лечения (хирургического или комбинированного) выявлено, что заболевание прогрессировало у 22 (38,6%) пациентов. При морфологическом анализе была использована Международная классификация опухолей легкого ВОЗ (2004 г.).

При электронно-микроскопическом исследовании был изучен материал 28 наблюдений. Подготовку материала для исследования под электронным микроскопом проводили стандартным способом: фиксация в 2,5% глутаральдегиде с дополнительной фиксацией в осмиевой кислоте, обезвоживание в спиртах восходящей концентрации и заключение в ЭПОН-812. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме «ЛКВ-III» (Швеция), контрастировали уранилацетатом свинца и изучали под электронным микроскопом «JEM-1200 EX II».

Для объективизации полученных результатов при определении прогностического значения ультраструктурных особенностей строения опухоли был использован математический многофакторный метод. При просмотре материала результаты заносили в специально разрабо-

танный кодификатор, содержащий список всех 123 изучаемых факторов, включая клинические, морфологические и ультраструктурные. Наиболее информативными ультраструктурными признаками оказались соотношение дифференцированных и недифференцированных клеток и тип дифференцировки. По данным электронной микроскопии, дифференцированными являются клетки с ультраструктурными органо-, ткане- и цитоспецифическими признаками, а недифференцированными — клетки, лишенные этих свойств. Прогностическую роль факторов оценивали при сопоставлении соотношения дифференцированных и недифференцированных клеток с отдаленными результатами при одинаковых исходных клинических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 28 изученных новообразований 10 почти полностью состояли из недифференцированных клеток с тенденцией к образованию мелких полостей из 3—4 клеток с микроворсинками, обращенными внутрь просвета, или внутриклеточных каналцев (рис. 2). В 2 случаях можно было видеть участки, в которых опухолевые клетки имели ультраструктурные признаки плоскоклеточной дифференцировки (рис. 3): тонофибриллы, кератосомы, кератогиалин, цитоплазматические мостики, десмосомы. Клеточный матрикс мог быть светлым и/или темным. Степень выраженности этих признаков колебалась в значительных пределах как от наблюдения к наблюдению, так и в отдельно взятом случае. В 10 опухолях были отмечены признаки аденокарциномы: в 4 наблюдениях определялись гранулы, содержащие слизь (бокаловидные клетки), в 2 — в цитоплазме опухолевых клеток

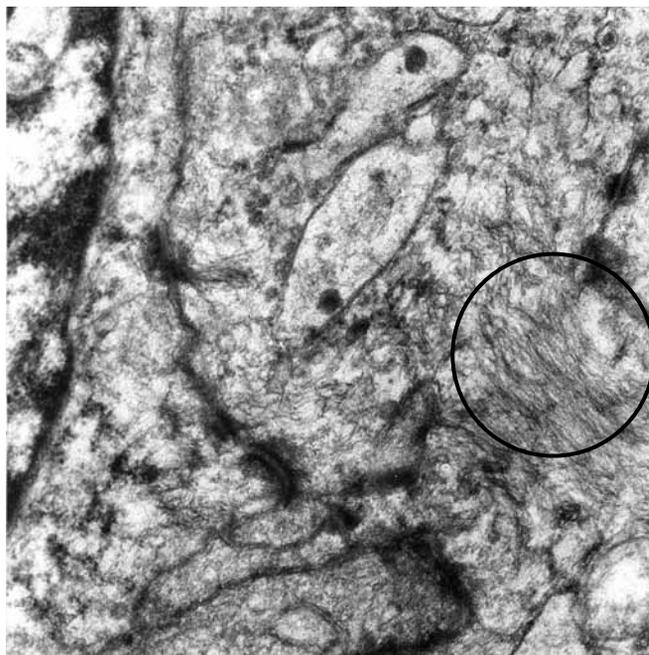


Рисунок 3. Дифференцированные по типу плоского эпителия опухолевые клетки, в цитоплазме которых определяются тонофиламенты. На границе клеток видны десмосомы (обведены). Электронограмма, · 20 000.

Таблица

Распределение больных ККРЛ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Число больных		TNM	Число больных	
	абс.	%		абс.	%
I	26	45,6	T1N0M0	8	14
			T2N0M0	18	31,6
II	17	29,8	T1—2N1M0	9	15,8
			T3N0M0	8	14
IIIA	11	19,3	T1—2N2M0	5	8,8
			T3N1—2M0	6	10,5
IIIB—IV	3	5,25	T4N0—3M0	2	3,5
			T1—4N0—3M1	1	1,75
Всего	57	100,0	Всего	57	100,0

имелись осмиофильные пластинчатые тельца (пневмоциты II порядка), в 4 случаях можно было видеть признаки дифференцировки по типу клеток Клара. Среди изученного материала в 2 наблюдениях встретились опухо-

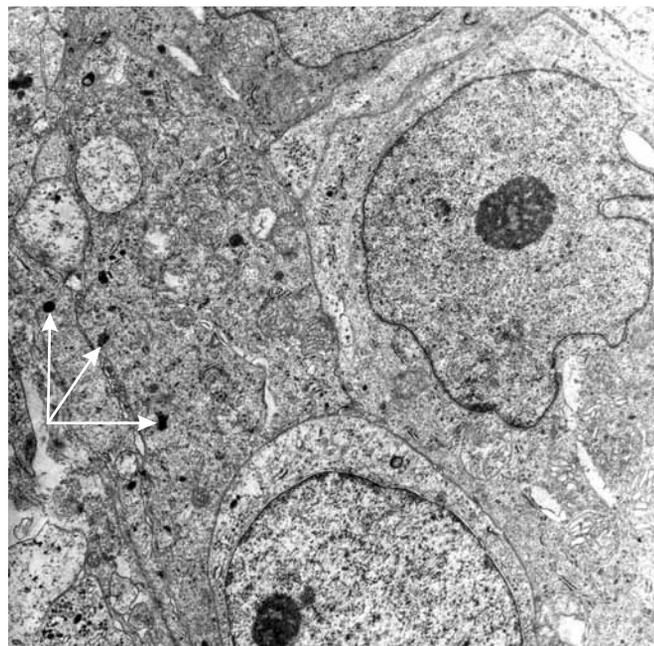


Рисунок 4. Единичные нейроэндокринного типа гранулы в части опухолевых клеток (показаны стрелкой). Электронограмма, · 5000.

левые клетки с эндокринными признаками дифференцировки. Эти клетки были, как правило, полигональной формы с круглыми ядрами, диффузным или частично конденсированным хроматином. В цитоплазме кроме обычных органелл в различном количестве имелись мелкие, округлые, гомогенного вида гранулы нейроэндокринного типа (рис. 4, 5).

В 3 наблюдениях светлоклеточного варианта крупноклеточного рака отмечались поля опухолевых клеток с признаками онкоцитов — цитоплазма была полностью выполнена митохондриями (рис. 6) и в одном наблюдении с наличием гликогена в виде мелкозвездчатых структур, лежащих отдельными зонами (рис. 7).

Во всех изученных формах крупноклеточного рака имелись поля светлых клеток, с оптически «пустой» цитоплазмой (рис. 8). В части новообразований встречались единичные клетки с ресничками, характерными для мерцательного эпителия (рис. 9, 10).

Согласно результатам анализа, данные электронномикроскопического исследования свидетельствуют о том, что крупноклеточный рак легкого является низкодифференцированной опухолью с проявлениями ультраструктурного полиморфизма и тенденцией к дифференцировке по типу плоского эпителия, аденокарциномы и/или нейроэндокринных клеток. Наличие более 70% ультраструктурно недифференцированных клеток соответствует неблагоприятному прогнозу. При выявлении дифференцированных клеток по типу бокаловидных прогноз также неблагоприятный. Опухоли, в которых присутствуют дифференцированные клетки с признаками пневмоцитов II порядка, клеток Клара, нейроэндокринных или онкоцитов, имеют более благоприятный прогноз.

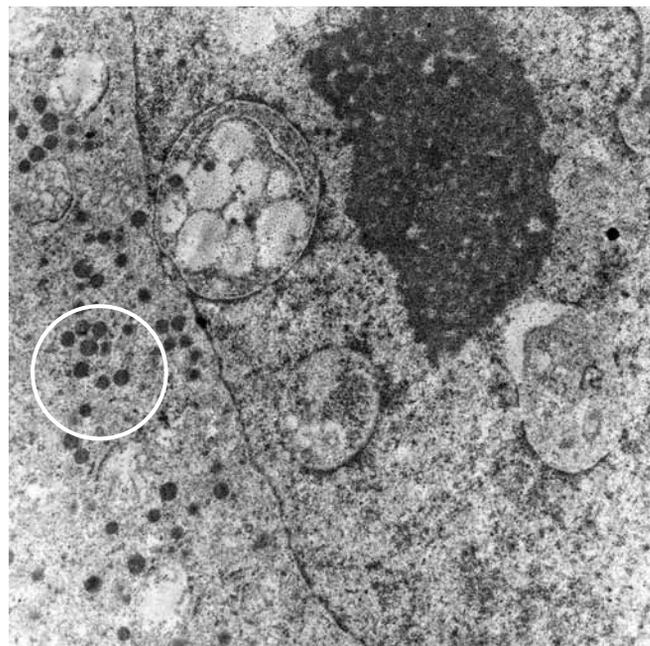


Рисунок 5. Опухолевая клетка с крупным нуклеолотемным ядрышком и умеренным количеством нейроэндокринных гранул (обведены). Электронограмма, · 15 000.

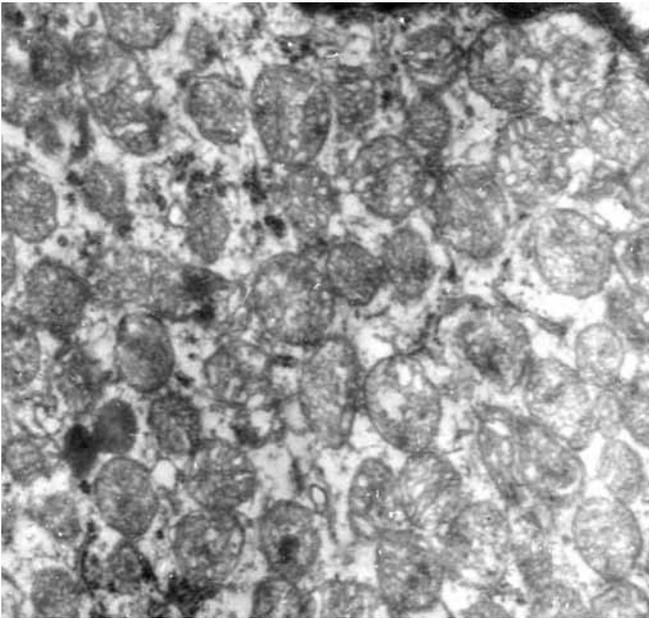


Рисунок 6. Цитоплазма опухолевой клетки, полностью заполненная округлыми митохондриями. Электронограмма, $\cdot 10\ 000$.

В отдельно взятом наблюдении ККРЛ обычно встречались дифференцированные клетки одного типа и изредка — 2 или 3 различных типов. Следовательно, ККРЛ может состоять полностью из недифференцированных клеток и иногда содержать клетки с различными признаками дифференцировки: плоскоклеточной, железист-

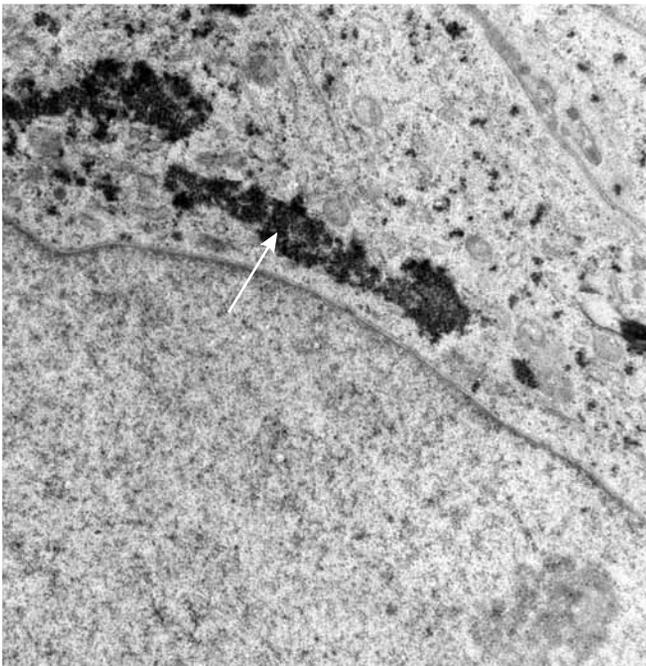


Рисунок 7. Скопления гликогена в цитоплазме опухолевой клетки (показаны стрелкой). Электронограмма, $\cdot 13\ 000$.

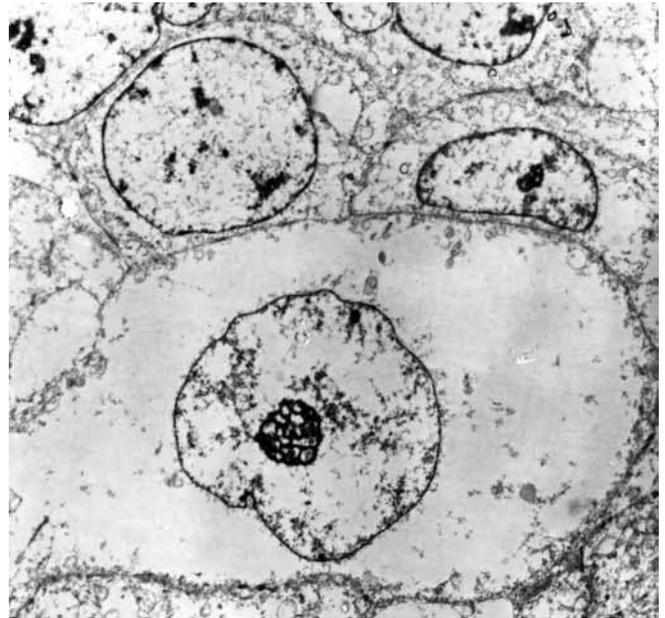


Рисунок 8. Опухолевая клетка с оптически «пустой» цитоплазмой и нуклеолотемным ядрышком. Электронограмма, $\cdot 4000$.

стой (с наличием цилиндрических, бокаловидных клеток, пневмоцитов II порядка или клеток Клара), онкоцитарной или эндокринной.

Сопоставление с клиническими данными позволило выявить, что при одинаковой распространенности процесса отмечается разная выживаемость в зависимости

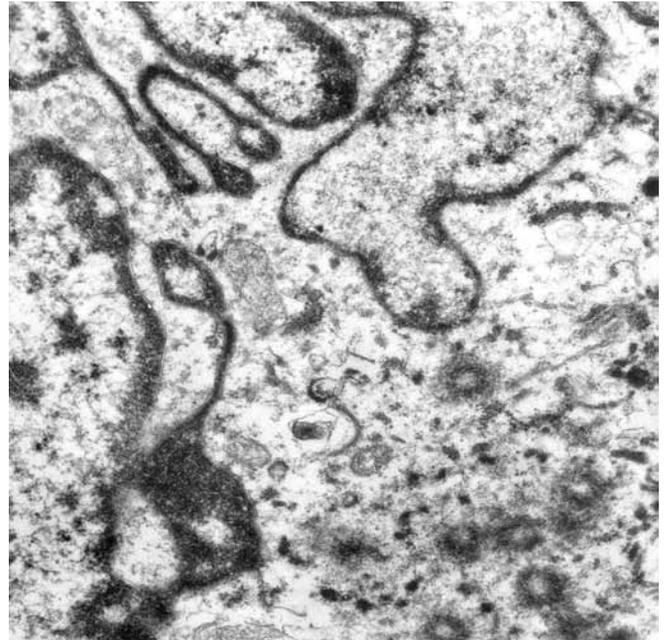


Рисунок 9. Ядро опухолевой клетки с глубокими инвагинациями. В цитоплазме видны центриоли. Электронограмма, $\cdot 10\ 000$.

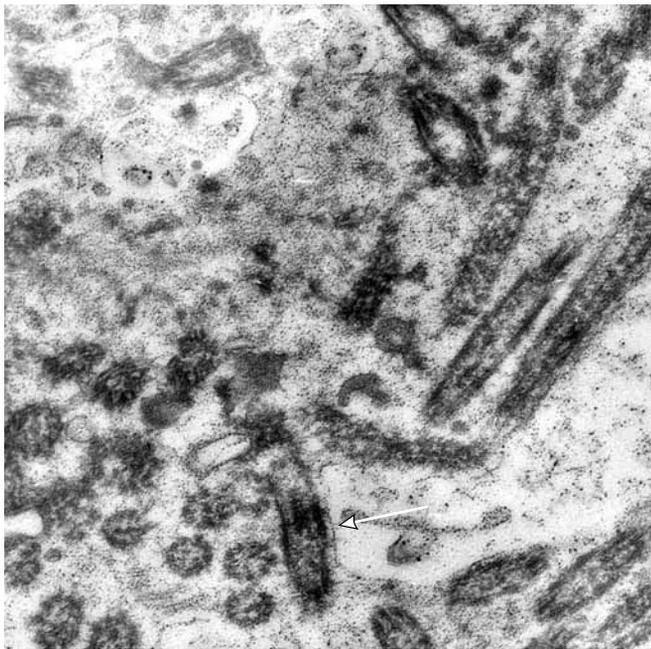


Рисунок 10. Опухолевая клетка, дифференцированная по типу реснитчатой (ресничка показана стрелкой). Электронограмма, · 15 000.

от ультраструктурного типа дифференцировки. Так, из 6 больных со стадией T3N0M0 2 (крупноклеточный рак с признаками дифференцировки по типу клеток Клара) прожили 10 и 14 лет, 2 (признаки онкоцитарной дифференцировки) — более 5 лет, 2 (крупноклеточный рак с признаками дифференцировки по типу бокаловидных клеток) — менее 2 лет.

Таким образом, прогноз крупноклеточного рака зависит не только от распространенности опухоли, но и от типа и степени ультраструктурной дифференцировки клеток.

ВЫВОДЫ

1. ККРЛ при электронно-микроскопическом исследовании представляет собой гетерогенную группу опухо-

лей различного гистогенеза. Они могут в определенной степени проявлять признаки плоскоклеточной, нейроэндокринной, онкоцитарной дифференцировки, а также аденокарцином.

2. Наиболее благоприятным прогнозом характеризуются опухоли, дифференцированные клетки которых имеют ультраструктурные признаки клеток Клара, пневмоцитов II порядка, нейроэндокринных клеток или онкоцитов. Наличие бокаловидных клеток или клеток нескольких типов дифференцировки в одной опухоли, а также преобладание недифференцированных клеток свидетельствует о менее благоприятном прогнозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войке С. Цитологическая диагностика рака легких. — Варшава: Польское Государственное мед. изд-во, 1970. — С. 46—50.
2. Смирнова Е. А., Пашкова В. С., Малаев С. М., Герасимов С. С. Крупноклеточный рак легкого: ультраструктурная классификация, диагностика, прогноз // Арх. патол. — 1994. — № 2. — С. 11—15.
3. Смирнова Е. А., Пашкова В. С., Потанов Ю. Н. Светлоклеточный рак легкого // Арх. патол. — 1984. — № 2. — С. 74—77.
4. Трахтенберг А. Х., Франк Г. А., Подгубный В. А. Крупноклеточный рак легкого // Рос. онкол. журн. — 2006. — № 1. — С. 53—56.
5. Doddoli C., Barlesi F., Chetaille B. et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: an aggressive disease potentially treatable with surgery // Ann. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 77, N 4. — P. 1168—1172.
6. Downey R. J., Asakura S., Deschamps C. et al. Large cell carcinoma of the lung: results of resection for a cure // J. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 117, N 3. — P. 599—604.
7. Eskenasy A. Giant cell carcinoma of the lung. A quantitative and histogenetic analysis of eight new cases // Morphol. Embryol. (Bucur). — 1982. — Vol. 28, N 1. — P. 35—45.
8. Estrera A. L., Cagle P. T., Azizzadeh A., Reardon M. J. Large cell neuroendocrine carcinoma: an unusual presentation // Ann. Thorac. Surg. — 2002. — Vol. 73. — P. 1957—1960.
9. Foot N. C. The identification of types of pulmonary cancer in cytologic smears // Am. J. Pathol. — 1952. — Vol. 28. — P. 963.
10. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours. — Lyon: IARC Press, 2004.
11. Patton M. M., McDonald J. R., Moersch H. J. Bronchogenic large-cell carcinoma // J. Thorac. Surg. — 1951. — Vol. 22. — P. 88.
12. Spencer H. Pathology of the lung. — Oxford: Pergamon Press, 1962.

Поступила 18.02.2008

*Elena Alexandrovna Smirnova¹, Alentina Ivanovna Pavlovskaya²,
Natan Tanfelevich Raykhlin¹, Boris Evseyevich Polotsky³,
Stanislav Vladimirovich Sviridov³, Konstantin Konstantinovich Laktionov³,
Sergey Semenovich Gerasimov³*

MORPHOLOGICAL CRITERIA OF LARGE-CELL CARCINOMA OF THE LUNG: DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

*¹ Histochemistry and Electronic Microscopy Laboratory, Clinical Oncology
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow,
115478, Russian Federation)*

*² Pathology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC
RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)*

*³ Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC
RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)*

Address for correspondence: Smirnova Elena Alexandrovna, Histochemistry and Electronic Microscopy
Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS,
24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation

The purpose of this study was light optical and electronic microscopy investigation of large-cell carcinoma of the lung to identify features of importance for differential diagnosis and prognosis. The study was performed on surgical specimens from 57 patients with large-cell carcinoma of the lung. 28 specimens were analyzed by electronic microscopy. As discovered by electronic microscopy, large-cell carcinoma of the lung is a poorly differentiated tumor with evidence of ultrastructural polymorphism and a trend to squamous-cell epithelial, adenocarcinoma and/or neuroendocrine cell differentiation. The prognostic role of these factors was evaluated by analysis of differentiated/undifferentiated cell ratios with respective follow-up outcomes in patients with similar clinical characteristics. Differentiated/undifferentiated cell ratio appeared the most informative ultrastructural characteristic. Analysis demonstrated that cases with similar disease advance had different survival depending upon the structural characteristics discovered. For instance, of 6 patients with T3N0M0 disease 2 (large-cell carcinoma with evidence of Clara-cell differentiation) survived 10 and 14 years, 2 (evidence of oncocyte differentiation) survived more than 5 years, while the remaining 2 (large-cell carcinoma with evidence of goblet-cell differentiation) cases failed to survive 2 years. Therefore, prognosis in large-cell carcinoma of the lung depends not only on disease advance, but also on type and degree of ultrastructural cell differentiation.

Key words: large-cell carcinoma of the lung, morphological criteria, diagnosis, prognosis.
