

ОНКОЛОГИЯ

УДК 61

В. А. Ершов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЛЁГКОГО В ПЕЧЕНИ

Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

Ведущей онкологической патологией среди мужского населения во всем мире является рак легких [1, 2], метастазы которого в печени выявляют у 42–43 % больных [3]. Метастазы рака легкого в печени могут иметь отчетливую симптоматику и клинически проявляться как одновременно с первичной опухолью, так и в различные сроки после лечения первичного очага, что позволяет четко определить стадию ракового процесса и провести адекватное лечение [4, 5]. В ряде случаев, вторичная опухоль печени служит единственным критерием развития злокачественного процесса в легких [6], оптимальный вариант воздействия на который помогает выбрать морфологическое исследование биоптата метастаза [7]. Поэтому, гистологическая и/или цитологическая характеристики вторичного поражения печени с учетом клинических данных необходимы для поиска первичной локализации рака.

В данной работе проанализированы результаты морфологических исследований 35 больных раком легкого с морфологически верифицированными метастазами в печени, находившихся на обследовании и лечении в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере в период с сентября 2004 года по сентябрь 2008 года включительно.

Целью нашего исследования было выявление гистологических и цитологических критериев метастазов разных форм рака легкого в печени.

Методы. Обнаруженные при ультразвуковом сканировании печени [8] узловые формы по количественному признаку подразделяли на единичные и множественные (2 и более узла), по размеру — на мелкие (от 0,5 до 3,9 см), средние (от 4,0 до 7,9 см) и крупные (8,0 и более см) [7].

Материал для морфологического исследования получали в результате трепан-биопсии пораженного участка печени, проводимой по стандартной методике под контролем УЗИ, и распределяли для гистологического и цитологического исследований [7].

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим по методу ван Гизон. Цитологические препараты окрашивали азуром-эозином, альциановым синим и суданом III.

При гистологическом исследовании определяли форму, структуру опухоли, объемную плотность паренхимы и стромального компонента; используя счетную стереометрическую сетку В. С. Сидорина [7], оценивали клеточные и внеклеточные изменения и

сопоставляли их с результатами цитологического исследования соответствующих случаев.

Заключения о степени дифференцировки вторичной опухоли печени формулировали в соответствии с действующей гистологической классификацией первичных опухолей легких [9].

Заключение о соответствии метастаза аденокарциномы в печени первичной опухоли легкого формулировали в соответствии с авторской методикой дифференциальной патоморфологической диагностики метастазов железистого рака в печени [10].

Достоверность различий между исследуемыми показателями оценивали на основании критериев Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди больных с метастазами рака легкого в печени были мужчины (23) и женщины (12) 27–78 лет. Наибольшее количество больных — 15 человек (42,8%) — выявлено в возрастной группе 60–69 лет.

До проведения морфологического исследования трепан-биоптата узловые формы поражения печени в 19 случаях (54,3%) расценивали как метастазы известного рака легкого. Из них в 12 наблюдениях первичная опухоль локализовалась в правом легком, в 7 — в левом. Центральная опухоль легкого была выявлена в 4-х наблюдениях, периферическая — в 15. В 16 случаях (45,7%) узлы в печени до проведения их морфологического исследования расценивали как метастазы злокачественных опухолей неизвестных первичных локализаций.

После проведения морфологического исследования трепан-биоптата печени в 19 случаях определили принадлежность метастаза к известному первичному раку легкого, в 16 — предположили первичный рак легких, периферическая локализация которого была подтверждена при дальнейшем углубленном обследовании больных.

При морфологическом исследовании в 19 случаях (54,3%) выявлены метастазы железистого рака, в 6 (17,1%) — плоскоклеточного и в 10 (28,6%) — мелкоклеточного.

Метастазы аденокарциномы легкого в печени выявлены у 19 больных 42–74 лет. Наибольшее количество пациентов (8) отмечено в возрастной группе 60–69 лет. Соотношение больных мужчин и женщин составило 2,2:1. В 13 случаях метастазы были множественными, в 6 — единичными; в 12 наблюдениях — мелких размеров, в 6 — средних, в 1 — крупных.

При гистологическом исследовании метастазов объемная плотность паренхиматозного компонента составила $46,78 \pm 1,01\%$ и уступала объемной плотности стромального компонента.

Опухолевые клетки формировали участки солидной структуры с отходящими от них узкими пластами клеток, группирующихся в единичные мелкие железистые структуры с узким просветом. Данная гистологическая картина метастаза соответствовала низкодифференцированной первичной аденокарциноме легкого [1, 9]. Стромальный компонент вторичной опухоли печени представлен в виде разделяющих очаговые структуры паренхимы участков фиброза, сформированных коллагеновыми волокнами, в 15,8% наблюдений накапливающими кислые мукополисахариды; и широкой капсулы, полностью ограничивающей паренхиму опухоли от паренхимы печени. Капсула метастаза двухкомпонентная: ее наружные слои представлены коллагеновыми, а внутренние — эластическими волокнами. Двух-, трехслойная лимфоидная инфильтрация отмечена в 15,8% наблюдений на границе участков паренхимы печени с капсулой метастаза. В участках фиброза и в капсуле метастаза расположены оптически пустые сосуды, в 10,6% наблюдений заполненные раковыми эмболами. Структура окружающей вторичную опухоль паренхимы печени в 94,7% случаев не нарушена, в 5,3% — выявля-

ны обширные участки некроза и прилежащие к ним очаговые скопления лимфоидных клеток.

На гистологических и цитологических препаратах метастазов аденокарциномы легких в печени — опухолевые клетки округло-овальной формы средних или крупных размеров с гиперхромными округлыми или овальными ядрами, заполняющими всю клетку или смещенными к одному из ее полюсов, и, преимущественно, гомогенной цитоплазмой. Ядра — с глыбчатым хроматином, 1–3 крупными ядрышками и единичными мелкими вакуолями. В 89,5 % наблюдений выявлены клетки в состоянии амитоза с двумя округлой формы симметричными ядрами, смещенными к одному из полюсов клетки. В $33,33 \pm 0,94$ % клеток препарата наблюдали мелко- или крупновacuольную дистрофию цитоплазмы. На цитологических препаратах опухолевые клетки сгруппированы преимущественно в цепочковидные комплексы вытянутой формы, в центре которых расположены нити фибрина.

Сопоставление солидно-железистой формы аденокарциномы низкодифференцированного метастаза, с преобладающим по численности на цитологическом препарате цепочковидным клеточным комплексом [10], позволило в 10 случаях подтвердить принадлежность вторичной опухоли печени к ранее известному железистому раку легкого, а в 9 случаях с неизвестной первичной локализацией опухоли — помогло выявить рак легкого.

Метастазы плоскоклеточного рака легкого в печени выявлены у 6 больных с 27 до 78 лет. Наибольшее количество пациентов (4) отмечено в возрастной группе 60–69 лет. Соотношение больных мужчин и женщин составило 5:1. Все метастазы плоскоклеточного рака легкого мелких размеров в половине наблюдений были множественными, в другой половине — единичными.

При гистологическом исследовании метастазов плоскоклеточного рака в печени объемная плотность паренхиматозного компонента составила $41,44 \pm 0,99$ % и уступала объемной плотности стромального компонента.

Опухолевые клетки формировали солидную структуру паренхимы, соответствующую первичному низкодифференцированному плоскоклеточному раку легкого [1, 9]. Стромальный компонент метастаза представлен коллагеноволокнистыми широкими участками фиброза и узкой капсулой, полностью отграничивающей паренхиму опухоли от паренхимы печени. В участках фиброза и в капсуле метастаза расположены оптически пустые сосуды.

Опухолевые клетки на гистологических и цитологических препаратах метастазов плоскоклеточного рака легкого — округлой формы, мелких и средних размеров, с укрупненными ядрами с глыбчатым грубым хроматином и узким ободком цитоплазмы. На цитологических препаратах клетки рака группируются в мелкие солидные комплексы.

Морфологические критерии плоскоклеточного неороговевающего рака позволили в 4-х случаях подтвердить принадлежность вторичной опухоли печени к ранее известному плоскоклеточному раку легкого, а в 2-х случаях, с неизвестной первичной злокачественной опухолью, с учетом частоты метастазирования рака легкого в печени [6], — помогли его выявить.

Метастазы мелкоклеточного рака легкого в печени выявлены у 10 больных с 29 до 74 лет. Наибольшее количество пациентов (4) отмечено в возрастной группе 50–59 лет. Соотношение больных мужчин и женщин составило 1:1. Метастазы мелких размеров в 6 случаях были множественными, в 4 — единичными.

На гистологических препаратах метастазов мелкоклеточного рака легких в печени

объемная плотность паренхиматозного компонента составила $22,42 \pm 0,83$ % и уступала объемной плотности стромального компонента.

Паренхима вторичной опухоли сформирована солидными участками и узкими тяжами клеток. Стромальный компонент представлен в виде широких участков фиброза, полностью отделяющих паренхиму опухоли от паренхимы печени, и сформирован коллагеновыми волокнами, накапливающими кислые мукополисахариды. В участках фиброза наблюдали единичные оптически пустые сосуды. В 2-х наблюдениях капсула метастаза граничила с участками некроза паренхимы печени.

На гистологических и цитологических препаратах метастазов мелкоклеточного рака опухолевые клетки — преимущественно мелких размеров, округлой и неправильной формы, с гиперхромными угловатыми ядрами с небольшими единичными ядрышками и узким ободком гомогенной цитоплазмы. Митозы выявлены в $7,88 \pm 0,54$ % клеток. Характерным признаком цитологической картины служили клеточные группировки типа «виноградной грозди» [7], дополняемые большим количеством голоядерных элементов угловатой формы, в том числе, с «ядерными нитями».

Морфологические критерии мелкоклеточного рака позволили в 5 случаях подтвердить принадлежность вторичной опухоли печени к ранее известному мелкоклеточному раку легкого, а в 5 случаях, с неизвестной первичной локализацией опухоли с учетом частоты метастазирования рака легкого в печени [6], — помогли его выявить.

Таким образом, метастазы разных форм рака легкого в печени могут быть как единичными, так и множественными, преимущественно, мелких размеров.

Рак легкого формирует в печени вторичные опухоли солидной структуры с преобладанием стромального компонента.

Соответствие солидной гистологической структуры вторичной аденокарциномы печени преобладающему по численности на цитологическом препарате цепочковидному комплексу позволяет при исследовании трепан-биоптата высказаться в пользу метастаза железистого рака легкого.

Метастазы плоскоклеточного и мелкоклеточного рака не имеют специфических морфологических критериев, позволяющих определить их принадлежность к первичному раку легкого.

Литература

1. Мацко Д. Е., Желбунова Е. А., Имянитов Е. Н. Рак легкого: гистопатология и молекулярный патогенез // Архив патологии. Приложение. 2007.
2. Желбунова Е. А. Эпидемиология рака легкого в Северо-западном регионе России (по данным НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова за 2001–2004 гг.) // Тез. Всерос. конф. «Современные проблемы клинической патоморфологии» с междунар. участ., посвящ. памяти проф. О. К. Хмельницкого в связи с 85-летием со дня его рожд. и 120-летием кафедры патол. анат. с курсом цитологии: ноябрь 2005 г. СПб., 2005. С. 66–68.
3. Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts // Pathology and genetics of tumours of the digestive system: World Health Organization classification of tumours / Eds S.R. Hamilton, L. A. Aaltonen. Lyon, 2000. P. 157–202.
4. Трахтенберг А. Г., Чиссов В. И. Клиническая онкопульмонология. М., 2000.
5. Барчук А. С. Состояние онкологической помощи населению Санкт-Петербурга // Амбулаторная хирургия. 2006. № 2. С. 3–6.
6. Ахмедов Б. М. Метастатические опухоли. М., 1984.
7. Ершов В. А., Рыло А. Г., Сидорин В. С. Диагностика узловых образований печени в онкологической практике / Под ред. Г. М. Манихаса. СПб., 2007.

8. Руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. П. Е. С. Пальмера; Пер. с англ. М., 2000.

9. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart: World Health Organization classification of tumours / Eds W.D. Travis, E. Brambila, H. K. Müller-Hermelink, C. C. Harris. Lyon, 2004.

10. *Ершов В. А., Сидорин В. С.* Способ дифференциальной патоморфологической диагностики метастазов железистого рака в печень. Патент на изобретение № 2330615, заявлен 09.01.07, зарегистрирован 10.08.08.

Статья поступила в редакцию 16 сентября 2009 г.