

# Случай синхронного (мультифокусного) рака легких\*

**И.В. Лискина, Н.С. Опанасенко, М.И. Калениченко**

## Введение

Рак легкого (РЛ) на сегодняшний день является одним из наиболее частых злокачественных заболеваний среди всех новообразований у человека и наиболее частой причиной смерти от опухолей в мире [1, 2]. Частота случаев РЛ драматически возрастает, более того, в настоящее время эта патология выступает наиболее частой причиной смертности и заболеваемости не только в высокоразвитых, но и в развивающихся странах, как, например, в Индии [2]. Уже точно доказано, что курение служит важнейшим этиологическим фактором этого заболевания, но РЛ встречается и у некурящих пациентов. Своевременное и точное установление гистологического типа и стадии опухолевого процесса является одним из существеннейших моментов для выбора режима комплексного лечения РЛ, однако, вопреки значительным достижениям в развитии лучевых и молекулярных диагностических технологий, “абсолютный” скрининговый маркер для раннего обнаружения РЛ до сих пор не создан [1, 2].

По биологической сущности, тактике лечения и прогнозу (исходу заболевания) РЛ в широком смысле разделяют на два подкласса – немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) и мелкоклеточный. Плоскоклеточный рак, аденокарцинома и крупноклеточный рак относятся к НМРЛ и составляют около 75–80% всех случаев РЛ. На ранних стадиях НМРЛ хирургическое лечение практически всегда приводит к излечению. Однако у большинства пациентов на момент обращения к онкологу уже имеет место распространенное заболевание в неоперабельной стадии (3–4-я клиническая группа). Химио- или радиотерапия у таких пациентов не способствует достижению желаемых результатов, так как для РЛ не разработано достаточно эффективного химиотерапевтического режима, который мог бы обеспечить выздоровление [2].

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины, Киев.

**Ирина Валентиновна Лискина** – докт. мед. наук, зав. лабораторией патоморфологии.

**Николай Степанович Опанасенко** – докт. мед. наук, зав. отделением торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики.

**Максим Иванович Калениченко** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики.

Согласно последней гистологической классификации ВОЗ опухолей легких, собственно аденокарциномы подразделяются на следующие подтипы: 1) смешанную; 2) ацинарную; 3) папиллярную; 4) бронхиолоальвеолярную; 5) солидную аденокарциному с продуцированием муцина [1]. Кроме того, выделяют несколько особых вариантов, которые включают фетальную аденокарциному, муцинозную (коллоидную) аденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, перстневидно-клеточный РЛ (signet-ring cell carcinoma – SRCC) и светлоклеточную аденокарциному. В целом в группу муцинпродуцирующих аденокарцином легкого входят SRCC, солидная аденокарцинома, продуцирующая муцин (SA), муцинозная бронхиолоальвеолярная карцинома (m-BAC), муцинозные (“коллоидные”) аденокарциномы и/или муцинозные цистаденокарциномы и мукоэпидермоидная карцинома. Установлено, что SRCC, SA и m-BAC имеют отчетливо различающиеся клинические симптомы.

В последнее время всё больше внимания уделяют собственно бронхиолоальвеолярному раку (БАР). Это обусловлено увеличением его распространенности и чувствительности к ингибиторам тирозинкиназы, связанной с рецептором эпидермального фактора роста [1].

К БАР относят опухоли, распространяющиеся по поверхности альвеол (как бы выстилающие их) [1]. К классическим характеристикам БАР относят отсутствие инвазии в строму, плевру и отсутствие опухолевых эмболов в лимфатических щелях [1]. Кроме того, среди особенностей БАР можно отметить нередкие случаи его мультифокусного роста, а также его сочетание с другими типами НМРЛ. Стадии и лечение мультифокусного, или синхронного НМРЛ окончательно не определены и в настоящее время являются предметом активного изучения [1, 3, 4].

Во врачебной практике, как правило, РЛ проявляется в виде одиночного образования с возможным типичным метастазированием в регионарные лимфатические узлы, плевральную полость, органы брюшной полости. Метастазы внутри одной доли легкого, в другие доли того же легкого или в контралатеральное легкое бывают редко [1]. Мультифокусный первичный РЛ – еще более редкое наблюдение. Синхронный первичный РЛ (СПРЛ) составляет до 0,5% всех случаев РЛ или варьирует от 0,8 до 14,5%, по данным Y.-L. Chang et al. [3, 5]. Рентгенологическая картина билатерального процесса более характерна для вторичного опухолевого поражения легких или же для туберкулеза. Вот почему такие наблюдения специалисты стараются

\* Первую публикацию этой статьи см. в журнале “Проблемы старения и долголетия” (2011. Т. 20. № 4. С. 420–428).

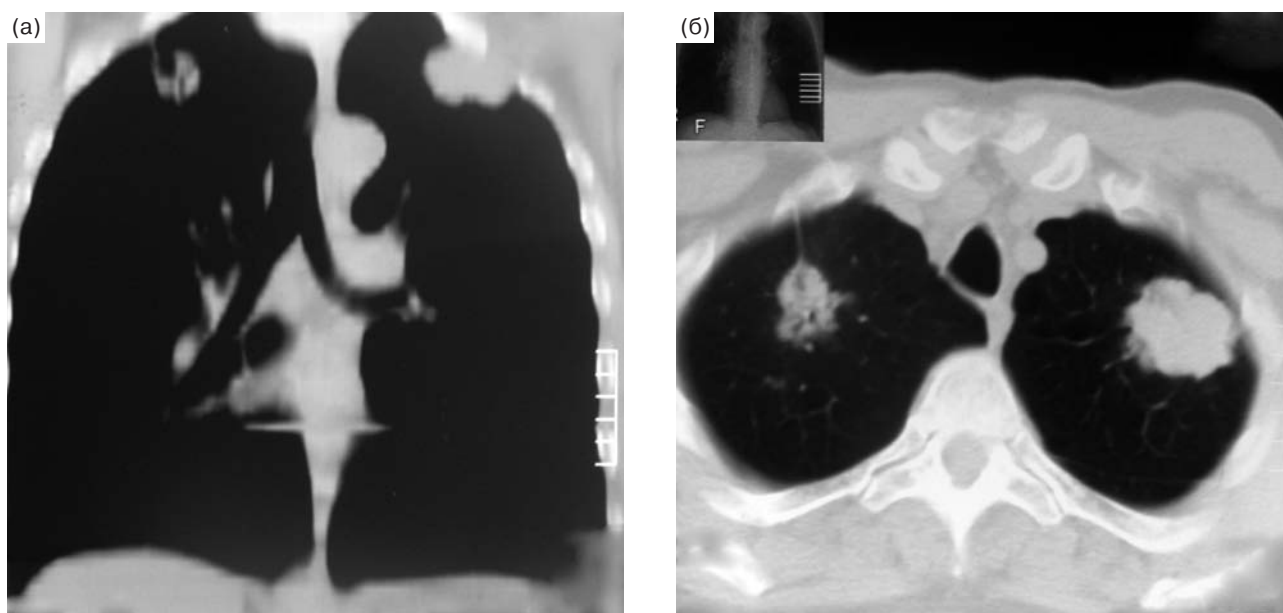


Рис. 1. КТ больного Р. во фронтальной (а) и горизонтальной (б) плоскостях.

описывать для их дальнейшего обобщения и адекватного анализа течения и исхода подобных случаев.

### Собственное наблюдение

**Больной Р.**, 67 лет, поступил в клинику торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики в июне 2008 г. в связи с двусторонними очаговыми инфильтратами в верхних долях обоих легких, которые в направлении из лечебного заведения по месту жительства (ЦРБ) трактовались как туберкуломы (инфильтративный туберкулез?) либо *neopulmonum sinistrae* и туберкулома справа. Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз. Патология в легких выявлена во время профилактического осмотра в феврале 2008 г., пациент жалоб не предъявлял и никакого лечения не получал.

В мае 2008 г. пациенту была выполнена *компьютерная томография (КТ) грудной клетки*. Результаты исследования следующие: слева в  $S_1$  объемное образование с бугристыми контурами, интимно прилежащее к плевральным листкам широким основанием. Его размеры  $29,5 \times 37,3$  мм, плотность  $+34,40$  ед. Справа в  $S_1$  на фоне фиброзно-рубцовых изменений и плеврального утолщения группа очаговых, местами сливных теней неправильной формы, с условными размерами  $28,7 \times 126,0$  мм. С двух сторон симметрично в  $S_4, S_5$  инфильтративные изменения с видимыми просветами бронхов на их фоне. Пройодимость трахеи и бронхов сохранена. Корни легких фиброзированы. Плевральные синусы свободны от экссудата. В средостении: паратрахеальные узлы диаметром от 9,1 до 10,7 мм; бифуркационные – до 5,8 мм, бронхопульмональные слева – до 8,8 мм. Форма и плотность костных структур на уровне сканирования не нарушены. Заключение: с большой долей вероятности у пациента имеют место *cancer pulmonum sinistrae* и посттуберкулезные изменения в правом легком; вос-

палительная инфильтрация в  $S_4, S_5$  с двух сторон. Рекомендована консультация фтизиатра и торакального хирурга.

Проведенная проба Манту от 02.06.08 г. отрицательная.

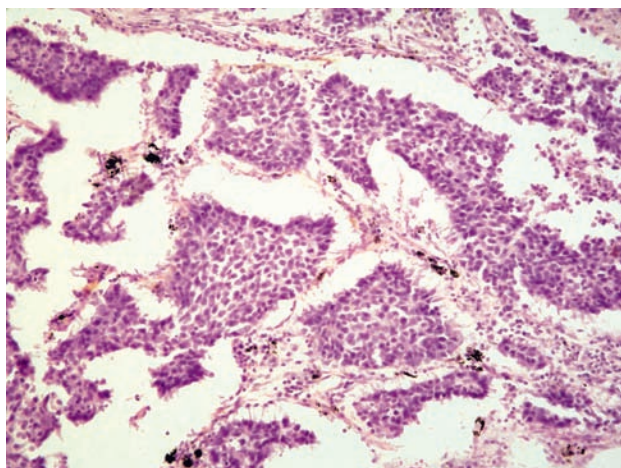
*Из анамнеза жизни:* пациент длительное время работает на Броварском заводе порошковой металлургии в должности начальника участка. Заядлый курильщик более чем с 25-летним стажем, выкуривает до 40 сигарет в день. В 2004 г. была выполнена операция (венэктомия справа) по поводу варикозного расширения вен правой нижней конечности.

На момент поступления в клинику пациент жаловался только на кашель с незначительным количеством мокроты, незначительную одышку при физическом напряжении, периодическое повышение температуры тела до  $37,0-37,3^\circ\text{C}$ . При объективном осмотре: нормального телосложения, патология основных органов и систем не определяется.

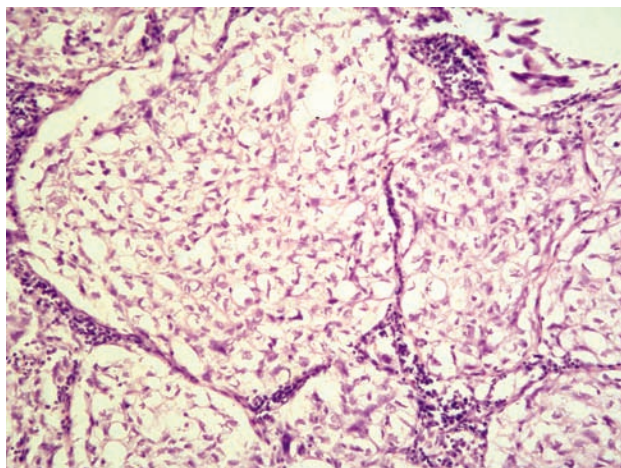
Проведено дополнительное обследование пациента. 03.06.08 г. выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, патологии паренхиматозных органов не выявлено.

09.06.08 г. проведено эндоскопическое исследование органов желудочно-кишечного тракта (фиброгастродуоденоскопия), заключение: эрозивная дуоденопатия; эритематозная гастропатия.

05.06.08 г. в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского была проведена повторная рентгенография и КТ органов грудной полости. Заключение: в  $S_1$  обоих легких тенивидные образования неомогенной структуры и разной плотности, имеющие “дорожки” к корням легких. На остальном протяжении легочный рисунок обоих легких усилен за счет пневмосклероза. Корни уплотнены, деформированы. Сердце в пределах возрастной нормы. Данные свидетельствуют в пользу инфильтративного туберкулеза легких (рис. 1).



**Рис. 2.** Мелкоклеточная карцинома с многочисленными, значительно выраженными некрозами, растущая преимущественно внутри альвеолярных структур. Здесь и на рис. 3: окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ .



**Рис. 3.** Узел перстневидно-клеточного варианта аденокарциномы, растущий на периферии бронхиолоальвеолярного рака.

Так как в левом легком с высокой вероятностью предполагалось наличие новообразования, было принято решение о его хирургическом удалении. 12.06.08 г. выполнена верхняя лобэктомия левого легкого с регионарной лимфодиссекцией. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент дал согласие и на оперативное вмешательство справа.

11.07.08 г. дополнительно проведена КТ головного мозга. Результаты исследования: образования средней линии не смещены, очаговых изменений, отличающихся по плотности от паренхимы головного мозга, не выявлено; незначительное расширение желудочков мозга и подпаутинных конвексимальных пространств в теменных и височных областях. Заключение: дисциркуляторная энцефалопатия.

15.07.08 г. выполнена полисегментарная резекция (типичная резекция S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> и S<sub>6</sub>) правого легкого с медиастиальной лимфодиссекцией. Послеоперационный период

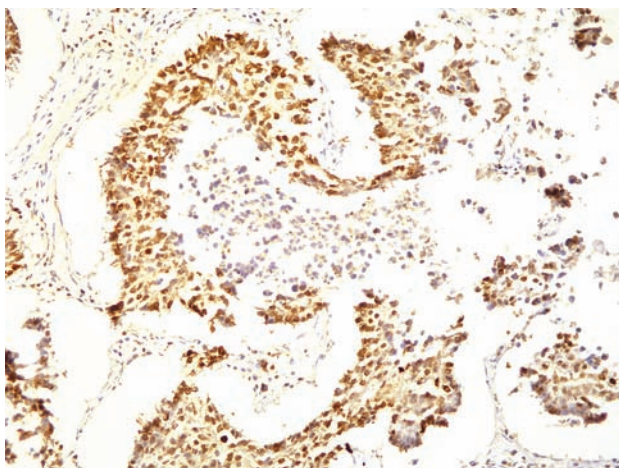
протекал гладко, без осложнений. Через 2 нед пациент в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение онколога и хирурга по месту жительства. Рекомендовано проведение контрольного рентгенологического исследования через 2–3 мес.

По результатам *цитологического исследования* операционного материала в обоих случаях сделано заключение: аденокарцинома. В регионарных лимфоузлах метастазы опухоли не обнаружены, в медиастинальных – подозрение на наличие метастазов опухоли (“прыгающие” метастазы).

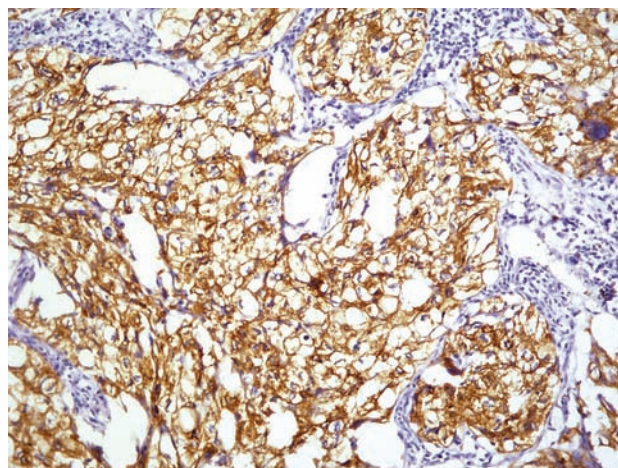
*Патогистологическое исследование.* В верхней доле левого легкого макроскопически определялось новообразование мягкой консистенции, неправильной формы, без отграничения от окружающей паренхимы, с небольшими участками некротических изменений, бурой окраски. Относительный максимальный размер образования до 3,0–3,5 см. Микроскопически в операционном материале выявлена мелкоклеточная карцинома с многочисленными, значительно выраженными некрозами, растущая преимущественно внутри альвеолярных структур (рис. 2). Опухолевые клетки относительно мономорфные, с центрально расположенным ядром и умеренно выраженной цитоплазмой, без четких контуров. Более темные клетки расположены в базальном (краевом) слое опухолевых скоплений. Строма в опухоли практически отсутствовала. В регионарных лимфоузлах метастазы не обнаружены.

В верхней доле правого легкого определялось более крупное новообразование, до 12 см, без четкого его отграничения от легочной паренхимы; по консистенции образование мало отличалось от последней, но имело более темный цвет, без некробиотически измененных очагов. При микроскопическом исследовании выявлены типичные структуры БАР. В краевой зоне основного опухолевого узла обнаружен инкапсулированный фокус опухоли иного гистологического строения, в наибольшей степени отвечающий перстневидно-клеточному варианту аденокарциномы (рис. 3).

Учитывая визуально наблюдаемые существенные различия в гистологических типах строения карцином в обоих легких, наличие различных гистологических подтипов аденокарциномы в правом легком, для уточнения диагноза всех выявленных опухолей (их первичной или метастатической природы) было проведено дополнительное *иммуногистохимическое исследование*. Использовали следующие моноклональные антитела: CK7, CK 5/14, TTF-1, хромографин и HMB-45. Результаты исследования: в клетках основных опухолей обоих легких отмечалась выраженная (++, +++), диффузного характера мембранная экспрессия на применение CK7 и TTF-1 (рис. 4). Кроме того, при использовании CK7 выявлена выраженная диффузная мембранная экспрессия клеток перстневидно-клеточной аденокарциномы (рис. 5). При использовании CK 5/14 наблюдалась умеренная экспрессия (+, ++) в клетках БАР, минимальная очаговая экспрессия в мелкоклеточной опухоли левого легкого; в клетках перстневидно-клеточной опухоли экспрес-



**Рис. 4.** Диффузная, преимущественно мембранная экспрессия в опухоли левого легкого при использовании TTF-1.  $\times 200$ .



**Рис. 5.** Выраженная диффузная мембранная экспрессия клеток перстневидно-клеточной аденокарциномы при использовании CK7.  $\times 200$ .

сия отсутствовала. В тестах с хромогрином и HMB-45 во всех опухолевых узлах экспрессия отсутствовала.

Полученные результаты следует трактовать следующим образом: все опухолевые узлы по происхождению являются первичными опухолями легкого, причем все они представляют собой различные подтипы аденокарциномы легкого, судя по различным иммунофенотипам, т.е. в данном случае имеет место диагноз “синхронный РЛ”, а именно аденокарцинома легких с мультифокусным типом роста.

При контрольном осмотре через 6, 12, 24 и 36 мес состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет, рецидив опухолевого процесса не выявлен. От проведения послеоперационной химиотерапии и лучевой терапии больной категорически отказался. Продолжает курить.

## Обсуждение

Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (NCCN, версия 2.2006), при наличии двух и более опухолей в легких (в одном или в обоих) даже одинакового гистологического строения их рекомендуют расценивать как синхронный РЛ, т.е. как две первичные опухоли [1]. Ряд авторов считают, что о диагнозе СПРЛ можно говорить при наличии по меньшей мере двух опухолевых масс различного или схожего гистологического строения, но возникших в анатомически отграниченных сегментах, долях или легких и не имеющих областей с общей лимфатической сетью [5]. Следует заметить, что в таких случаях неприменима стандартная классификация TNM, так как в настоящее время недостаточно изучен прогноз подобных заболеваний [3, 4, 6]. Исследователи сходятся во мнении, что во всяком случае прогноз СПРЛ более благоприятный, чем при наличии у пациента первичной опухоли и метастазов-сателлитов этой же опухоли в паренхиме легкого. Сообщается также, что существующая система стадирования рака по TNM неприменима и в случаях мультифокусного БАР без метастазов в лимфатические узлы [5]. Полная резекция всех фокусов НМРЛ с наличием в качестве одного

из компонентов БАР позволяет достичь выживаемости, сходной с таковой при I–II стадии однофокусного НМРЛ, что подтверждает правильность выбора в качестве лечения хирургической резекции таких новообразований [3, 6]. Отмечается также относительно более благоприятный прогноз у пациентов старших возрастных групп [6].

Данные литературы о различных случаях мультифокусных опухолей в легких, их возможном происхождении, локализации, гистологическом строении, а также о прогнозе заболевания позволяют сделать вывод о безусловной необходимости иммуногистохимического изучения тканей новообразований в подобных случаях, как для уточнения диагноза, так и для реального прогнозирования исхода заболевания.

При выборе набора моноклональных антител (СК7, СК5/14, TTF-1, хромогранин и HMB-45) учитывали следующие их особенности. Экспрессия TTF-1 характерна именно при аденокарциномах и мелкоклеточных опухолях легких и нехарактерна при плоскоклеточном РЛ [7, 8]. Помимо легких этот маркер специфичен только еще для гистоструктур щитовидной железы и поэтому широко используется для определения первичной локализации опухолей. Цитокератин СК5 также подходит для идентификации первичных опухолей легких, причем именно в сочетании с TTF-1 [9]. Характерным “легочно-специфическим” иммунофенотипом является профиль СК5-/TTF-1<sup>+</sup>, в частности, это относится и ко многим аденокарциномам легких (~72% случаев) [8]. Именно такой профиль мы выявили в карцине левого легкого и в фокусе перстневидно-клеточной опухоли правого легкого. Другой маркер – цитокератин СК7 – также является высокоспецифичным иммуномаркером аденокарцином легких. В качестве отступления можно отметить, что на сегодняшний день наиболее распространенной панелью иммунологических маркеров для иммуногистохимической дифференциальной диагностики первичных и метастатических опухолей легких являются TTF-1, СК7 и СК20 [8]. В представленном наблюдении выраженная реакция на

применение антител CK7 и TTF-1 свидетельствует именно о первичном происхождении как собственно БАР правого легкого, так и близкой к нему по тканевому происхождению опухоли левого легкого (варианта аденокарциномы). Учитывая небольшую возможность нейроэндокринной дифференцировки в случае мелкоклеточной опухоли левого легкого, использовали хромогранин, экспрессия которого характерна в случаях нейроэндокринных опухолей легких.

Очень интересной находкой стал узел первичной перстневидно-клеточной опухоли легкого как компонента мультифокусной аденокарциномы легкого. В англоязычной литературе имеются буквально единичные подобные наблюдения [10, 11]. К сожалению, хотя подобные случаи и встречаются очень редко, но прогноз в отношении выживаемости таких пациентов неблагоприятный вследствие повышенной агрессивности опухолей этого гистологического подтипа [10, 11].

Выражаем искреннюю глубокую признательность и благодарность профессору К.А. Галахину (Институт рака МЗ Украины) и заведующей отделением патологической анатомии Киевской городской онкологической больницы канд. мед. наук Л.М. Захарцевой за консультативную по-

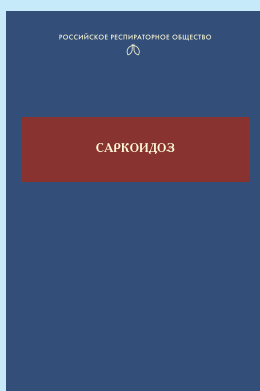
мощь при патоморфологическом исследовании препаратов опухолей легких и в осуществлении иммуногистохимического исследования материала.

Работа выполнена за счет средств госбюджета.

### Список литературы

1. Рекомендации по диагностике и лечению немелкоклеточного рака легкого (версия 2.2006), выполненные и воспроизведенные с разрешения Национальной онкологической сети (The NCCN 2.2006 Non\_Small Cell Lung Cancer Guideline, 2006 National Comprehensive Cancer Network, Inc., NCCN) / Пер. с англ. в рубрике СММ ОНКОЛОГИЯ [Электронный документ] // [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
2. Pathak A.K. et al. // Indian J. Chest Dis. Allied Sci. 2004. V. 46. P. 191.
3. Chang Y.-L. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. V. 134. P. 360.
4. Rostad H. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2008. V. 85. P. 204.
5. Ferguson M.K. // Chest. 1993. V. 103. P. 398.
6. Roberts P.F. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. V. 126. P. 1597.
7. Tsuta K. et al. // J. Pathology. 2006. V. 209. P. 78.
8. Jagirdar J. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. V. 132. P. 384.
9. Scarpatetti M. et al. // Virchows Arch. 2002. V. 440. P. 70.
10. Castro C.Y. et al. // Histopathology. 2001. V. 39. P. 397.
11. Iwasaki T. et al. // Histopathology. 2008. V. 52. P. 639. ●

## КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



### **Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганная гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы качества жизни, прогноза, правовые аспекты. 416 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.*

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте [atm-press.ru](http://atm-press.ru)