

Бронхиолоальвеолярный рак – основные итоги двадцати лет исследований

Гринберг Л.М.¹, Бердников Р.В.²

¹Уральская Государственная медицинская академия,

²Уральский НИИ фтизиопульмонологии, МУ "Гортубдиспансер", г. Екатеринбург

Резюме. В работе изложены основные результаты двадцатилетних исследований бронхиолоальвеолярного рака на базе Свердловского областного лёгочного центра, часть из которых были пионерскими, а часть первыми в России. Представлены основы клинико-морфологической классификации, а также краткие данные, характеризующие накопленные материалы на настоящий момент

Ключевые слова: бронхиолоальвеолярный рак

Проблема бронхиолоальвеолярного рака (БАР) насчитывает 130-летнюю историю изучения с тех пор, как в 1876 году К. Malasser описал первый секционный случай данной болезни в виде многоузлового поражения лёгкого у женщины 47 лет. С этого времени и до середины двадцатого века БАР считался достаточно редким заболеванием, которое было известно лишь по данным аутопсий, а клиническая картина терминальной стадии болезни неизменно складывалась из кашля, отделения большого количества мокроты и прогрессирующей дыхательной недостаточности. В связи с тем, что клинико-морфологическая картина напоминала инфекционный аденоматоз овец, имевший вирусную этиологию, в литературе тех лет для обозначения данного заболевания прочно укрепился термин "аденоматоз лёгких". В отечественной литературе первый случай описал Г.В. Шор в 1903 году. До 1950 года в мировой литературе были накоплены данные всего о 337 случаях заболевания.

Новый этап в изучении БАР связан с развитием лёгочной хирургии и широким

практическим применением резекций лёгких. Первый случай операции с прижизненной морфологической диагностикой и благоприятной пятилетней выживаемостью привёл F. Scorpiл в 1941 году. Последующие клинико-морфологические исследования показали, что кроме диссеминированного поражения при данном заболевании встречается узловое и пневмониеподобное. При последних формах опухоли клиническая картина оказалась довольно скудная, а бронхорея, так характерная для диссеминированной формы, практически не встречалась.

Впервые термин "бронхиолоальвеолярный рак" был введён в медицинскую литературу в 1960 году крупнейшим патологоанатомом Авериллом Либовым, который является одним из основателей современной пульмонологии. Он определил БАР как "высокодифференцированную аденокарциному, расположенную в периферических отделах лёгкого, с тенденцией распространяться, главным образом, внутри пределов лёгких азрогенным путём, а стенки дистальных воздушных путей при этом выступают как поддерживающая строма для опухолевых клеток" [11]. Таким образом, впервые была указана основная отличительная черта опухоли, определяющая её уникальность – рост без образования собственной стромы. Вслед за этим, в 1967 году, БАР внесён в Международную классификацию опухолей лёгких как подтип аденокарциномы.

Цель настоящей публикации – представить основные положения клинико-рентгено-морфологической характеристики БАР, которые

Гринберг Лев Моисеевич - д.м.н., ведущий профессор кафедры патологической анатомии Уральской государственной медицинской академии, ведущий патологического отделения Свердловского областного пульмонологического центра

Бердников Роман Борисович - к.м.н., научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии

были разработаны в процессе более чем двадцатилетних исследований этой проблемы клиницистами и патоморфологами Свердловского легочного центра.

В лёгочном центре проблематикой БАР стали заниматься более 20 лет назад по инициативе проф. М.Л. Шулушко. Активное внедрение в клинику резекционной хирургии лёгких привело к накоплению значительного материала по данной проблеме. Дальнейшие всесторонние исследования БАР во многом были пионерские или находились в числе первых, в частности, впервые были сформулированы критерии морфологической диагностики опухоли, которыми пользуются и в настоящее время. К ним относятся: железистый характер опухоли, рост опухоли без разрушения предсуществующей стромы, склонность к слизееобразованию, избирательное поражение респираторной паренхимы без поражения бронхов, склонность к формированию пневмониеподобных форм, относительная редкость некротических процессов в опухоли, формирование ателектатических рубцов в центральных отделах опухоли, склонность к аэрогенному внутрилегочному распространению при относительной редкости лимфо-гематогенных метастазов [1].

Также впервые в России, вслед за J. Manning [12], Л.М. Гринбергом было показано, что БАР является гетерогенной по своему гистологическому строению опухолью, и предложена классификация гистологических типов [5]. Выделены три типа БАР:

- БАР-1 - светлоклеточный слизееобразующий, который состоит из цилиндрических или кубических клеток с центрально либо базально расположенными ядрами, в один ряд выстилающих базальную мембрану;

- БАР-2 - темноклеточный без слизееобразования, с мелкими, вытянутой формы клетками с темным базофильным ядром, практически лишенными цитоплазмы, "частоколом" выстилающими межальвеолярную перегородку;

- БАР-3 - полиморфноклеточный низкодифференцированный рак, где в части случаев наблюдались кубические клетки, продуцирующие в небольшом количестве слизь, а в части случаев опухоль построена из светлых клеток типа БАР-1 и темных клеток типа БАР-2. Следует добавить, что данная классификация практически полностью совпадает с предложенной позднее Международной классификацией опухолей лёгких третьего пересмотра [14].

Учитывая необычное гистологическое строение БАР, были предприняты попытки найти с помощью электронной микроскопии

специфичные для данной опухоли клетки-предшественники. Результаты электронномикроскопического исследования основных гистологических типов БАР показали, что БАР-1 цитогенетически связан с клетками-предшественниками бокаловидных клеток; БАР-2 - с клетками Клара или пневмоцитами II типа; при БАР-3 преобладают недифференцированные клетки и ассоциации из клеток, сохраняющих ультраструктурные особенности бокаловидных клеток, клеток Клара и пневмоцитов II типа [7]. Таким образом, было показано, что специфичных клеток-предшественников у БАР нет; данные клетки являются предшественниками как для бронхогенной аденокарциномы, так и для БАР.

Выявленные особенности цитогенеза БАР убедительно обосновывают современное наименование этой опухоли, предложенное Либовым. Так, БАР-1 является бронхиальным раком, так как бокаловидные клетки в легком распространяются до уровня бронхиол [13]; БАР-2 - бронхиолоальвеолярным, так как клетки Клара представлены в бронхиолах, а пневмоциты II типа в альвеолах; БАР-3 может развиваться из всех трех клеточных источников, также являясь бронхиолоальвеолярной опухолью.

Фундаментальные морфологические исследования явились хорошей базой для клинико-рентгено-морфологических сопоставлений. Выделены три рентгено-анатомические (макроскопические) формы опухоли.

Узловая форма - субплеврально расположенный, сероватый опухолевый узел, шаровидный или неправильной формы с не совсем четкими контурами, размерами 0,8-5,0 см. По существу, это один из вариантов периферического рака легкого.

Пневмониеподобная форма - сегментарное либо полисегментарное поражение, представленное зоной безвоздушного уплотнения неправильной формы серого цвета, границы которого практически не определяются.

Диссеминированная форма - двустороннее массивное поражение легких сливающимися опухолевыми фокусами.

Л.М. Гринберг совместно с Г.И. Мазуром и М.Г. Виннером детализировали данную классификацию, выделив у каждой формы рентгенологические подтипы, а также определили критерии для рентгенологической диагностики опухоли [2, 9, 10]. Так, узловая форма БАР в зависимости от строения тени разделена на гомогенный и негомогенный подтип. Негомогенность обусловлена особенностями гистологического строения данного рака: слизееобразованием, характерным для БАР-1 и в части случаев для БАР-3, растяжением альвеол

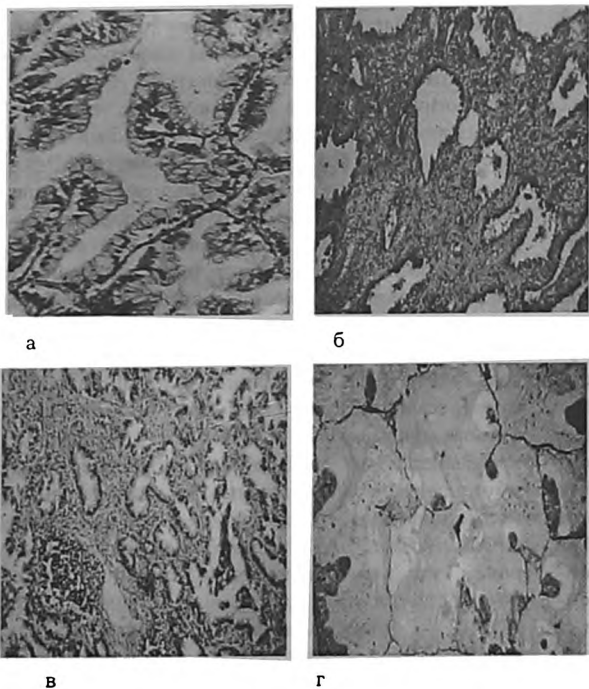


Рисунок 1. Гистологические типы бронхиолоальвеолярного рака, X200. а - БАР-1; б - БАР-2; в - БАР 3. а, б, в - окраска гематоксилином и эозином. г - комбинированная окраска пикрофуксином и фукселином

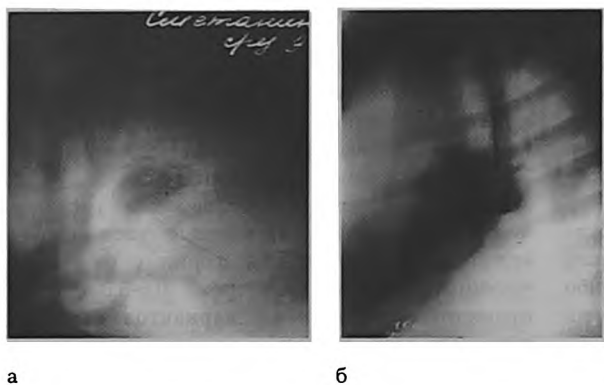


Рисунок 2. Рентгенологическая характеристика бронхиолоальвеолярного рака (рентгенограммы из архива Г.И. Мазура).

а - узловая форма, неомогенный вариант; б - пневмонииподобная форма, инфильтративно-узловой вариант

слизью вплоть до образования "кист", последующей частичной эвакуацией слизи через непораженные бронхиолы и заполнением освободившегося пространства воздухом, что рентгенологически дает просветления (симптом "тающего сахара"). Гомогенный подтип характерен для неслизеобразующих форм опухоли: БАР-2 и части случаев БАР-3.

Для пневмонииподобной БАР выделены два подтипа. Инфильтративный вариант - интенсивное, неправильной формы, в большинстве случаев неомогенное затемнение с нечетким, местами размытым контуром. Инфильтративно-узловой вариант - интенсивное, чаще неомогенное затемнение, состоящее из двух компонентов - крупного узла и зоны инфильтрации с размытым контуром. Диссеминированная

форма БАР разделена на 3 подварианта: очагово-диссеминированный вариант (мелко- и среднеочаговая двусторонняя диссеминация со склонностью очагов к слиянию), очагово-узловой (сочетание полиморфной очаговой инфильтрации и крупного узла) и очагово-инфильтративный (поражение, состоящее из множественных узлов и пневмонииподобных инфильтратов) [4].

Отдельно следует остановиться на вопросах метастазирования БАР. В отличие от других форм первичного рака легкого частота лимфогематогенного метастазирования, в целом, при БАР невелика. С другой стороны, почти во всех исследованных случаях БАР выявлены морфологические признаки внутрилегочного аэро-

генного распространения опухоли. К этим признакам можно отнести: слущивание опухолевых клеток в просвет альвеол, обнаружение их в просвете непораженных бронхиол и альвеол, наличие имплантационных метастазов по периферии от основного узла опухоли. Этому способствуют факторы, не свойственные другим опухолям легких: свободное отделение клеток в просвет альвеол вследствие того, что БАР не образует собственной стромы, а связь леток с межальвеолярной перегородкой не столь прочная; возможность свободного распространения опухолевых клеток внутри легкого вместе со слизью по бронхам и бронхиолам, проходимость которых не нарушена; способность клеток БАР к имплантации в стенку альвеолы и к дальнейшему росту на новом месте [1,4].

Учитывая преобладание аэрогенного пути метастазирования с формированием диссеминированных форм поражения лёгких, а также распространение слущенных опухолевых клеток через поры Кона по типу "масляного пятна" с формированием пневмониеподобных поражений, можно предположить, что узловая, пневмониеподобная и диссеминированная формы опухоли являются стадиями одного процесса. Данное положение удалось подтвердить на нескольких клинических случаях при динамическом наблюдении. Однако, другие авторы [3] говорят о первичном мультицентричном росте БАР, принимая во внимание различие в биохимических свойствах и гистологическом строении опухолевых очагов, составляющих диссеминацию.

Прогноз заболевания определяется гистологическим строением и клеточным происхождением опухоли. По данным литературы, морфологическая злокачественность опухоли зависит, в частности, от высокого среднего содержания ДНК в клетках опухоли [15]. Наименьшее количество ДНК в ядре наблюдается в клетках опухоли, предшественниками которых являются слизистые клетки, наибольшее - в клетках опухоли, гистогенетическая связь которых установлена с клетками Клара или в смешанноклеточных опухолях. Это приводит к более высокой частоте лимфогемогенных метастазов данных опухолей. Однако в настоящее время установлено, что при слизьпродуцирующем раке преобладает аэрогенное метастазирование с образованием дочерних очагов отсева, что и определяет неблагоприятный прогноз [8].

Впервые в городе Екатеринбург диагноз "аденоматоз лёгких" установлен на аутопсийном материале Т.И. Казак в 1967 году. Начиная с этого времени и по 2004 год, в клинике лёгочной

хирургии накоплен материал, состоящий из 280 случаев БАР. Диагноз БАР установлен при исследовании: операционного материала - 242 случая (0,5 - 5% от общего количества операций по поводу рака легкого в клинике легочной хирургии за этот период в разные годы), аутопсийного материала - 32 (0,7% от общего количества вскрытий в прозектуре за этот период), биоптатов легких (трансбронхиальная биопсия) - 6.

Мужчин было 130 (46,5%), женщин 150 (53,5%). Обращает на себя внимание некоторое преобладание женщин, что отмечается и другими авторами при БАР, но не характерно для других гистологических типов рака легкого. Так, по данным В.А. Самсонова [6], для бронхогенной аденокарциномы соотношение мужчин и женщин составляет 2-4:1, для плоскоклеточного рака процент мужчин колеблется в пределах 90-95%.

В возрасте до 20 лет был выявлен 1 больной (0,4%), в возрасте 21-30 лет - 2 (0,8%), 31-40 лет - 22 (7,7%), 41-50 лет - 55 (19,2%), 51-60 лет - 123 (43,5%), 61-70 лет - 69 (24,6%), свыше 70 лет - 10 (3,8%). Среди гистологических типов преобладает БАР-3 (158 случаев - 56,5%), 75 случаев (26,5%) составляют БАР-1, 47 случаев (17%) - БАР-2. Среди макроскопических форм узловая составляет 195 случаев (69,5%), пневмониеподобная - 45 случаев (16%), диссеминированная - 40 случаев (14,5%).

Заключение

Более чем двадцатилетний период клинико - рентгено - морфологических исследований БАР позволил выявить целый ряд положений, касающихся фундаментальных и прикладных вопросов этой чрезвычайно своеобразной опухоли легкого, нередко встречающейся в клинической и патологоанатомической практике. Безусловно, необходимо продолжать исследования. Так, представляются важными вопросы дифференциальной морфологической диагностики БАР с учетом рентгено-анатомической формы опухоли и различных гистологических типов. В результате такого исследования может быть разработан алгоритм патоморфологической диагностики БАР.

Следует подчеркнуть, что проведенные исследования имели классический клинико-морфологический характер, и были бы невозможны без активного участия профессора М.Л. Шулуто и к.м.н. Г.И. Мазура, которых, к великому сожалению, уже нет в живых, а также профессора М.Г. Виннера, которому авторы настоящей публикации приносят искреннюю благодарность.

Литература

1. Гринберг Л.М. Бронхиолоальвеолярный рак. Архив патологии. 1992; №6: 15-9.
2. Гринберг Л.М., Мазур Г.И. Диагностика бронхиолоальвеолярного рака. Терапевтический архив. 1991; №4: 133-7.
3. Илькович М.М., Кокосов А.Н., Двораковская И.В. /под ред. Путова Н.В. Диссеминированные процессы в лёгких. Медицина, 1984.
4. Мазур Г.И. Клинико-рентгенологическая диагностика бронхиолоальвеолярного рака: Дис...канд. мед. наук. Екатеринбург, 1989: 197С.
5. Мазур Г.И., Гринберг Л.М. Бронхиолоальвеолярный рак. Сов. Медицина. 1987; №11: 70-4.
6. Самсонов В.А. Опухоли и опухолеподобные поражения лёгких. Петрозаводск, 1995.
7. Смирнова Е.А., Гринберг Л.М. Ультраструктурные особенности различных гистологических типов бронхиолоальвеолярного рака. Вопросы онкологии. 1990; №2: 187-92.
8. Чучалин А.Г., Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Коган Е.А., Черняев А.Л., Бершанская А.М., Паклина О.В. Бронхиолоальвеолярный рак. Пульмонология. 2000; Vol. 10. №2.
9. Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Гринберг Л.М., Мазур Г.И., Сипейко Л.М. Пневмониеподобная форма бронхиолоальвеолярного рака. Вопросы онкологии. 1989; №3: 294-8.
10. Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Гринберг Л.М., Мазур Г.И. Рентгеноморфологические формы бронхиолоальвеолярного рака. Вестник рентгенологии и радиологии. 1990; №4: 42-8.
11. Kavid H. Kail, Samuel P. Hammar. Pulmonary Pathology. Springer Verlag, 1987: 757-780.
12. Manning J.T., Harlan J.S., Jaime A.T. The Significance of Two Histopathologic Types Bronchiloalveolar Carcinoma. Cancer(Philad). 1984; Vol. 54, N 3: 525-34.
13. Stephen S. Sternberg Histology for Patologists New York, 1992: 479-96.
14. Travis W. K, Colby T. V., Corrin B. Histological Typing of Lungs and Pleural Tumours. 3-rd Ed. Geneva, 1999.
15. Yoshioka H, Takeuchi T, Matsuno Y. et al Jpn. J. Clin. oncol. 1998; Vol. 28, №4: 240-44.