

# Морфологическая диагностика мелкоклеточного рака легкого (обзор литературы)

Костерина Н.Е., заочный аспирант кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО УГМА Росздрави, г. Екатеринбург; Гринберг Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО УГМА Росздрави, г. Екатеринбург

## Morphological diagnostics of small cell lung cancer

Kosterina N.E., Grinberg L.M.

### Резюме

В настоящее время рак легкого (РЛ) остается наиболее распространенной злокачественной опухолью и наиболее частой причиной смерти больных злокачественными новообразованиями в мире. Принято подразделять все гистологические типы РЛ на мелкоклеточный и немелкоклеточный варианты, что обусловлено принципиально разными подходами к лечению. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) является злокачественной эпителиальной опухолью нейроэндокринной природы, состоящей из мелких округлых или овальных клеток со скудной цитоплазмой, нежно-гранулированным ядерным хроматином и отсутствием ядрышек. Характерно обилие некрозов и высокая митотическая активность. Комбинированный МРЛ содержит в структуре опухоли компонент любого немелкоклеточного рака. При иммуногистохимическом исследовании МРЛ дает положительную реакцию на синаптофизин, CD56 и хромогранин. Основным методом получения материала для морфологического исследования при МРЛ является бронхоскопия в сочетании со щипцовой биопсией пораженного бронха. Затрудняет морфологическую диагностику малый размер получаемого кусочка ткани и его раздавливание при заборе. Точная морфологическая диагностика МРЛ крайне важна, так как она определяет тактику лечения, которая заключается преимущественно в химиотерапии.

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак легкого, морфологическая диагностика

### Summary

Now lung cancer (LC) has remained the most widespread malignant tumour and the most frequent cause of death of people with this disease (this disease) in the world. It's accepted to divide all histological types of LC into small cell and non-small cell variants that is caused by essentially different ways of treatment. Small cell lung cancer (SCLC) is a malignant epithelial tumour of neuroendocrinal nature consisting of small round or oval cells with scant cytoplasm, finely granular nuclear chromatin and absent nucleoli. Necrosis is typically extensive and mitotic activity is high. Combined SCLC contains a component of any non-small cell lung cancer in a tumour structure. Immunohistochemical research of SCLC shows positive reaction on synaptophysin, CD56 and chromogranin. The main method to receive material for morphological research at SCLC is bronchoscopy combined with forceps biopsy of affected bronchus. Small size of bronchial biopsy material and its crush during intake make morphological diagnostics difficult. Exact morphological diagnostics of SCLC is essentially important because it defines tactics of treatment which consists mainly in chemotherapy.

**Keywords:** small cell lung cancer, morphological diagnostics

По данным ВОЗ в настоящее время рак легкого (РЛ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью и наиболее частой причиной смерти больных злокачественными новообразованиями в мире (12,3% всех новых случаев рака, 17,8% всех смертельных слу-

чаев рака) [1,2]. Опухоль значительно чаще обнаруживаются у мужчин (соотношение полов 2,7), преимущественно среднего и пожилого возраста. Около 5% больных РЛ моложе 40 лет. Пятилетняя выживаемость после постановки диагноза колеблется от 3 до 14% по данным различных источников [1,2,3,4].

В разных географических регионах мира среди мужчин ежегодно регистрируется от 5,3 до 99,7 новых случаев РЛ на 100 тыс. человек в год, заболеваемость женщин в 6 – 10 раз ниже [2,5]. В России РЛ ежегодно заболевают свыше 63 тыс. человек, а около 58 тыс. человек умирают. Более 20 тыс. (34,2%) выявляются в IV стадии заболевания [2,6,7,8]. Показатель заболеваемости РЛ в Рос-

Ответственный за ведение переписки -  
Костерина Н.Е.,  
620102, г. Екатеринбург,  
ул. Серафимы Дерябиной, д. 11, кв. 2,  
hellodolly@mail.ru

сии практически не изменился за последние 20 лет и составляет на 2008 год 54,87 для мужчин и 6,96 для женщин на 100 тыс. человек в год. В структуре онкологической заболеваемости населения России РЛ составляет 11,6%, у мужчин занимает 1-е место и составляет 20,4 %, у женщин располагается на 10-м месте и составляет 3,9%. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований РЛ составляет 17,9%, для мужчин этот показатель составляет 27,8 %, для женщин - 6,5% [6,7].

Первичный РЛ представлены четырьмя основными гистологическими типами – аденокарциномой, плоскоклеточным, мелкоклеточным и крупноклеточным раком, значительно реже встречаются железисто-плоскоклеточный и саркоматоидный раки [1,2,3]. Структура морфологических типов РЛ различается в зависимости от пола. У мужчин чаще встречается плоскоклеточный рак (44%), реже аденокарцинома (25%). У женщин имеется обратная зависимость, преобладает аденокарцинома (42%), на втором месте плоскоклеточный рак (28%). Мелкоклеточный и крупноклеточный рак не имеют подобной зависимости и встречаются в 20% и 9% случаев соответственно у обоих полов [1,9].

Наиболее агрессивным в клиническом отношении типом РЛ является мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Эта опухоль встречается обычно у лиц более молодого возраста, чем при других типах РЛ. Для нее характерны быстрый рост (среднее время удвоения составляет всего 33 дня) и тенденция к раннему метастазированию, поэтому во время установления диагноза нередко наблюдаются признаки генерализации процесса с наличием распространенных метастазов в лимфатических узлах корня легкого и средостения и отдаленных метастазов в печени, костях, костном мозге и головном мозге [4,10,11,12]. Некоторые авторы рассматривают МРЛ как системное заболевание, при котором уже на ранних стадиях заболевания имеются метастазы в регионарных и экстраторакальных лимфоузлах [8]. В части случаев метастазы имеют более выраженные клинические проявления, чем симптомы первичной опухоли [3,4].

При МРЛ могут развиваться паранеопластические синдромы, что обусловлено нейроэндокринной природой опухоли. Наиболее часто встречаются синдром гиперсекреции антидиуретического гормона и предсердного натрийуретического гормона с развитием тяжелой гипонатриемии и эктопический синдром Кушинга, который развивается в результате гиперсекреции опухолью адренокортикотропного гормона. При этом обычно наблюдаются гипокалиемия и другие электролитные нарушения, но внешний вид больных меняется не столь значительно, как при болезни Кушинга [3,8,10,11]. При МРЛ возможно развитие нервно-мышечных расстройств, таких как синдром Итона-Ламберта (миастенический синдром) и прогрессирующая потеря зрения в результате выработки антител к потенциалзависимым кальциевым каналам [3].

При МРЛ, как и при других формах РЛ, используется стадирование по международной системе TNM, однако большинство больных на момент установления ди-

агноза имеют III – IV стадию заболевания, поэтому наиболее целесообразно вместо системы TNM использовать классификацию, включающую локализованную и распространенную формы МРЛ [1,3,12,13]. При локализованной форме заболевания опухоль не выходит за пределы одной половины грудной клетки и регионарных лимфоузлов, включая лимфоузлы средостения, контрлатеральные бронхолегочные (прикорневые) и ипсилатеральные надключичные лимфоузлы. На этой стадии МРЛ диагностируют всего лишь у 30% больных. Если поражение выходит за указанные границы, то говорят о распространенной форме заболевания. Такой упрощенный подход отчасти связан с возможностью проведения лучевой терапии. Метастазы в контрлатеральных надключичных лимфоузлах, поражение возвратного гортанного нерва и синдром верхней полой вены можно расценивать как проявления локализованной формы заболевания, если величина полей облучения не превысит максимально допустимый размер. Поражение сердечной сорочки, опухолевый выпот в плевральной полости и поражение обоих легких считаются проявлением распространенной формы заболевания, поскольку лучевая терапия в этих случаях невозможна [3,12,13].

Отличительной особенностью МРЛ, по сравнению с другими типами РЛ, является высокая чувствительность к химиотерапии. Оперативное лечение показано лишь при локализованной форме заболевания, однако оно обязательно должно дополняться полихимиотерапией в сочетании с лучевой терапией областей поражения [3,12,13,14,15]. При распространенной форме заболевания основным методом лечения является комбинированная химиотерапия, а облучение проводится только по специальным показаниям. Общая эффективность химиотерапии составляет 70%, однако полная регрессия опухоли достигается только у 20% больных [12,13,15].

В терапии МРЛ исследуются новые направления лекарственного лечения, имеющие тенденцию к переходу от неспецифических лекарственных средств к таргетной терапии, которая направлена на определенные гены, рецепторы и ферменты опухолевой ткани. В настоящее время наиболее изучено применение антител к CD56, ингибиторам сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксной металлопротеиназе и рецепторам тирозинкиназы, которые участвуют в неоангиогенезе. Таргетные препараты обладают новыми механизмами действиями, что дает основание надеяться на улучшение результатов лечения МРЛ [12,13].

Наличие столь отличительных признаков МРЛ, особенно высокой чувствительности к химиотерапии, дает основание подразделять РЛ на две основные группы – мелкоклеточный рак и немелкоклеточный рак, к которому относятся все остальные гистологические типы РЛ [3,10,16]. Мелкоклеточный и немелкоклеточные раки отличаются биологическим поведением, принципиально разными подходами к лечению и прогнозом [10,16].

Гистологическая классификация МРЛ в последние десятилетия претерпела ряд существенных изменений. Первоначально эту опухоль считали вариантом лим-

фомы или саркомы, и лишь в 1926 году была доказана ее эпителиальная природа и дано название мелкоклеточного рака легкого [17]. В первом издании Гистологической классификации опухолей легких ВОЗ (1967) МРЛ был отнесен в группу «анпластических раков» вместе с крупноклеточным раком, и подразделялся на «веретеноклеточный, полигональноклеточный, лимфоцитоподобный – «овсяноклеточный», и прочие типы» [17,18,19,20]. Хотя логично было бы наряду с лимфоцитоподобным относить к овсяноклеточному раку и веретеноклеточный рак. Во втором издании Гистологической классификации опухолей легких ВОЗ (1984) МРЛ был выделен уже в самостоятельную группу и подразделялся на овсяноклеточный рак (8042/3), рак из клеток промежуточного типа (8043/3) и комбинированный овсяноклеточный рак (8042/3 и 8070/3, 8140/3) [17,18]. Веретеноклеточный и полигональноклеточный типы МРЛ по классификации 1967 года были объединены в одну подгруппу под названием «рак из клеток промежуточного типа». Овсяноклеточный вариант МРЛ рассматривался в классификации как «злокачественная опухоль из однородных мелких клеток, которые обычно крупнее лимфоцитов, с плотными округлыми или овальными ядрами, диффузным хроматином, отсутствием ядрышек и крайне скудной цитоплазмой». Согласно классификации для овсяноклеточного рака было допустимо наличие небольшого количества более крупных клеток, напоминающих элементы крупноклеточного рака [10,11,18]. Под раком из клеток промежуточного типа подразумевалась «злокачественная опухоль из мелких клеток, ядра которых по строению сходны с ядрами овсяноклеточного рака, но их цитоплазма более выражена», поэтому они имеют полигональную или веретенообразную формы. Опухоли, в которых обнаруживали сочетание клеток промежуточного типа с элементами овсяноклеточного рака, рассматривались как овсяноклеточный рак. Комбинированный овсяноклеточный рак должен был включать элементы плоскоклеточного рака и/или аденокарциномы [10,11,17,18].

В 1985 году Yesner и Carter предложили пересмотреть гистологическую классификацию МРЛ и исключить из нее термины «овсяноклеточный рак» и «рак из клеток промежуточного типа» из-за отсутствия значимых биологических различий между этими двумя вариантами МРЛ и объединить их единым термином «мелкоклеточный рак легкого». Ими было предложено выделять два варианта МРЛ – смешанный мелкоклеточный / крупноклеточный рак, в который вошел овсяноклеточный рак с крупноклеточным компонентом, и комбинированный МРЛ при наличии в структуре опухоли элементов плоскоклеточного рака и/или аденокарциномы [17].

В последних изданиях Гистологической классификации опухолей легких ВОЗ (1999, 2004) предложено выделять мелкоклеточный рак (8041/3) и его вариант – комбинированный мелкоклеточный рак (8045/3). Термины анапластический рак, овсяноклеточный рак, рак из клеток промежуточного типа, смешанный мелкоклеточный / крупноклеточный рак больше не используются [1,21].

В классификации 2004 года МРЛ характеризуют-

ся как «злокачественная эпителиальная опухоль нейроэндокринной природы, состоящая из мелких клеток со скудной цитоплазмой, плохо различимыми клеточными границами, нежно-гранулированным ядерным хроматином и отсутствием ядрышек. Клетки округлой, овальной или веретеновидной формы. Характерно обилие некрозов и высокая митотическая активность». Комбинированный МРЛ содержит в структуре опухоли компонент любого немелкоклеточного рака, обычно – аденокарциномы, плоскоклеточного рака или крупноклеточного рака, реже – веретеноклеточного или гигантоклеточного варианта саркоматоидного рака [1,21,22].

Относительно новым подходом в Гистологической классификации опухолей легких ВОЗ 2004 года является условное выделение группы нейроэндокринных опухолей, к которым отнесены типичный и атипичный карциноиды, крупноклеточный рак и МРЛ, и формулировка четких диагностических критериев этих опухолей (табл. 1) [1,2,22,23]. Следует отметить, что все большее число исследователей отходят от привычного в клинике деления РЛ на мелкоклеточный и немелкоклеточный, предпочитая противопоставлять нейроэндокринные опухоли всем остальным, что имеет серьезные основания в выборе тактики лечения больного [2].

Цитологическая классификация МРЛ модифицируется в соответствии с Гистологической классификацией опухолей легких ВОЗ и в настоящее время включает мелкоклеточный рак и комбинированный мелкоклеточный рак [4].

МРЛ имеет преимущественно центральную локализацию и макроскопически на ранней стадии развития выглядит как опухолевый инфильтрат подслизистого слоя бронха, покрытый нормальной слизистой оболочкой или с некоторой утратой ее складчатости [8,10]. На развитой стадии опухолевый узел обычно расположен периферически и имеет светло-желтый цвет, мягкую консистенцию и обширные очаги некроза. Инвазия развивается по подслизистому слою бронха, но в ряде случаев приобретает циркулярный периферический характер. При этом просвет бронха может быть обтурирован за счет циркулярного сжатия [1,8,10]. В 70% случаев наблюдаются «перихилиозные массы», обусловленные метастазами опухоли в лимфатических узлах ворот легкого [1,8,23,25]. По данным литературы всего в 5% случаев МРЛ имеет периферическую локализацию и выглядит как небольшой субплевральный узел [1,8,26].

При гистологическом исследовании архитектура опухоли представлена гнездами, трабекулами, палисадными структурами (по периферии) и, как свойственно нейроэндокринным опухолям, розетками. Клетки опухоли обычно меньше или равны трем размерам малого лимфоцита (в среднем 10 – 15 мкм) и имеют округлые, овальные или вытянутые ядра и скудную цитоплазму. Границы клеток обычно плохо различимы. Ядерный хроматин нежно-зернистый, а ядрышки отсутствуют или видны не отчетливо. Для опухоли характерны обилие некрозов, нередко очень обширных, и высокая митотическая активность (обычно свыше 60 митозов на 2 мм<sup>2</sup>, что соответ-

ствует 10-ти полям зрения при 400-кратном увеличении). В опухоли могут встречаться рассеянные гигантские опухолевые клетки с нежной структурой хроматина и выраженными ядрышками [1,2,8,22,27].

Для МРЛ характерен краш-феномен, который гистологически проявляется наличием в ткани опухоли скоплений разрушенных опухолевых клеток и тяжелой базофильной ядерной субстанции. Наблюдается инкрустация базофильными ядерными массами стенок кровеносных сосудов – так называемый эффект Azzopardi [1,4,27,28]. Краш-феномен наиболее выражен в биопсийном материале, что обусловлено раздавливанием чувствительных к механическим воздействиям клеток опухоли. Признак настолько характерен для биопсийного материала, что при его отсутствии заключение о МРЛ следует устанавливать с осторожностью. С другой стороны, при резко выраженном краш-феномене отсутствие сохраненных клеток опухоли иногда не позволяет адекватно оценить гистологическую картину, так как аналогичные изменения могут обнаруживаться при лимфомах и воспалительных лимфоцитарных инфильтратах [4,7,29].

В цитологических препаратах клетки опухоли обычно расположены в линейных структурах («цепочки», «шеренги по-одному»), могут образовывать компактные трехмерные комплексы («миниатюрная виноградная гроздь», «монетный столбик»), тужи, реже розеткоподобные структуры, много изолированных клеток, «голых» ядер и тяжелой ядерной субстанции, что является проявлением краш-феномена [1,4,30,31]. Клетки опухоли мелкие, умеренно вариабельные по размеру, обычно округлой или полигональной формы (за счет расплывания на стекле) с исключительно высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (индекс 2,27). Ядра округло – овальной или вытянутой формы с неровным контуром ядерной оболочки. Структура хроматина варьирует от диффузной мелкозернистой в хорошо сохранившихся клетках (особенно в инструментальном материале) до грубой пикнотической и в виде «чернильной кляксы» в мокроте. Ядрышки мелкие нечеткие или отсутствуют. Характерно большое количество митозов. Цитоплазма скудная, с нечеткими контурами, видны «слепки» ядер и «фасетки» на смежных поверхностях клеток и ядер [1,4,29-32]. Иногда в цитологических препаратах могут встречаться единичные неожиданно крупные и даже гигантские клетки опухоли, однако они, подобно мелким, имеют скудную цитоплазму и большинство других цитологических признаков, характерных для МРЛ [1,4].

На основании электронно-микроскопического исследования МРЛ можно разделить на 2 группы: 1-я – опухоли, состоящие из клеток без ультраструктурных тканеспецифических признаков – недифференцированные, и 2-я – опухоли, в которых, наряду с недифференцированными, имеются клетки с ультраструктурными признаками тканеспецифической дифференцировки. В двух третях случаев МРЛ клетки опухоли имеют признаки нейроэндокринной дифференцировки (разное количество нейроэндокринных гранул), однако могут встречаться единичные клетки с признаками железистой дифферен-

цировки (гранулы слизи, осmioфильные пластинчатые тельца) и плоскоклеточной дифференцировки (наличие десмосом, пучков тонофибрилл и пр.) [4,10,11].

Основными иммуногистохимическими (ИГХ) маркерами МРЛ, как и других нейроэндокринных опухолей, являются синаптофизин, CD56 и хромогранин [1,27,33]. При иммуногистохимическом исследовании МРЛ почти всегда выявляется позитивная реакция на синаптофизин, CD56 и раковоэмбриональный антиген. В 50 – 60% случаев МРЛ обнаруживается позитивная реакция на нейронспецифическую энолазу (NSE), хромогранин А, АКТГ, CD57 и мутантный белок гена p53 [34]. Однако, почти в 10% случаев МРЛ наблюдается негативная реакция на все нейроэндокринные маркеры [33,34].

В 90% случаев МРЛ выявляется позитивное окрашивание на TTF1 и цитokerатины (СК) 8, 18, 19, в то время как СК7 обнаруживается гетерогенно, а СК20 – лишь изредка [27,33-35]. Характер позитивного окрашивания цитоплазмы на цитokerатины отличается от других опухолей и проявляется в виде перинуклеарных глыбок, что характерно для всех нейроэндокринных опухолей [35].

По мнению некоторых авторов, позитивное окрашивание на маркеры пролиферации (PCNA, Ki-67) и белок Her2/neu позволяет выделить группы наиболее агрессивно текущих МРЛ [27,35].

Дифференциальная диагностика МРЛ должна проводиться с лимфомами, лимфоцитарными воспалительными инфильтратами, другими нейроэндокринными опухолями, в первую очередь с карциномой, другими опухолями из «мелких круглых голубых клеток» («SRBCT», например PNET), первичными и метастатическими немелкоклеточными раками, особенно мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака [1,2,27].

Для дифференциальной диагностики МРЛ и лимфом, или воспалительного лимфоцитарного инфильтрата прибегают к ИГХ исследованию с использованием антител к цитokerатинам, общего лейкоцитарного антигена (CD45RB), нейроэндокринных маркеров (синаптофизин, CD56, хромогранин) и TTF1 [1,27].

Для дифференциальной диагностики МРЛ и других нейроэндокринных опухолей пользуются четко сформулированными критериями, рекомендованными ВОЗ (см. таблицу 1) [1,2,36]. Эти критерии включают преимущественно морфологические характеристики, так как все нейроэндокринные опухоли презентуют в той или иной степени идентичные нейроэндокринные маркеры.

Группа опухолей из «мелких круглых голубых клеток», в отличие от МРЛ, имеет менее выраженную митотическую активность, дает позитивную реакцию на MIC-2 (CD99) и негативную на ряд цитokerатинов и TTF1 [1,27].

Наиболее сложна диагностика МРЛ и мелкоклеточных вариантов немелкоклеточных раков легкого, особенно мелкоклеточного варианта плоскоклеточного РЛ. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика мелкоклеточного варианта плоскоклеточного рака и мелкоклеточного рака легкого представлена в таблице 2 [2,37]. Некоторые авторы предлагают использовать для

Таблица 1. Диагностические критерии нейроэндокринных опухолей\*

Вариант опухоли	Гистологическая характеристика
Типичный карциноид	Опухоль с морфологией карциноида и митотической активностью менее 2 митозов на 2 мм <sup>2</sup> (10 полей зрения при большом увеличении), с отсутствием некрозов. Размер опухоли 0,5 см и более.
Атипичный карциноид	Опухоль с морфологией карциноида, 2 – 10 митозов на 2 мм <sup>2</sup> или некрозы (обычно фокальные).
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Опухоль с нейроэндокринной морфологией (образование гнезд, палисадов, розеток, трабекул)</li> <li>2. Высокая митотическая активность – более 11 митозов на 2 мм<sup>2</sup> (среднее значение – 70 митозов на 2 мм<sup>2</sup>)</li> <li>3. Некрозы (часто обширные)</li> <li>4. Цитологические черты немелкоклеточного рака легкого: клетки крупные с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, везикулярный или нежный хроматин и/или часто встречающиеся ядрышки. В некоторых опухолях имеется нежный ядерный хроматин и отсутствуют ядрышки, но квалифицировать их надо как немелкоклеточный рак из-за крупного размера клеток и обильной цитоплазмы</li> <li>5. Позитивное ИГХ окрашивание на 1 и более нейроэндокринных маркеров (кроме NSE) и/или наличие нейроэндокринных гранул, выявляемых с помощью электронной микроскопии.</li> </ol>
Мелкоклеточный рак	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мелкий размер клеток (обычно меньше диаметра трех малых лимфоцитов)</li> <li>2. Скучная цитоплазма</li> <li>3. Ядра: нежно-зернистый ядерный хроматин, ядрышки отсутствуют или неотчетливо видны</li> <li>4. Высокая митотическая активность – более 11 митозов на 2 мм<sup>2</sup> (среднее значение – 80 митозов на 2 мм<sup>2</sup>)</li> <li>5. Часто встречаются некрозы, нередко очень обширные.</li> </ol>

\* По Н.Н. Hansen и Р.А. Vinn, 2005, с изменениями

Таблица 2. Иммуногистохимическая характеристика мелкоклеточного варианта плоскоклеточного рака и мелкоклеточного рака легкого\*\*

Тип опухоли	Низкомолекулярный кератин	Высокомолекулярный кератин	CK5/CK6	CK7	CK20	Синаптофин	Хромогранин А	TTF1
Мелкоклеточный вариант плоскоклеточного рака	-/+^	+/-	+/-	Н	П	Н	Н	Н
Мелкоклеточный рак	+	Н	Н	П	П	+	-/+	+

\*\* По S. P. Hammar, 2006.

^ + Почти всегда диффузное сильное позитивное окрашивание, +/- чаще позитивное окрашивание, -/+ чаще негативное окрашивание, П – позитивное окрашивание единичных клеток, Н – почти всегда негативен.

дифференциальной диагностики МРЛ и мелкоклеточного варианта плоскоклеточного рака набор ИГХ маркеров, таких как р63, TTF1 и/или CK5/6. TTF 1 – позитивный, р63 – негативный, CK5/6 – негативный фенотип наиболее характерен для МРЛ. TTF 1 – негативный, р63 – позитивный, CK5/6 – позитивный фенотип наиболее характерен для мелкоклеточного варианта плоскоклеточного рака [33,38,39].

Материал для морфологического исследования при РЛ наиболее часто получают при помощи бронхоскопии в комбинации со щипцовой биопсией пораженного бронха, браш-биопсией или аспирированием содержимого бронхов для цитологического исследования [4,17,40,41]. Наиболее современным методом получения материала является игловая трансбронхиальная биопсия самой опухоли или метастатически пораженных лимфоузлов, в том числе под контролем УЗИ (EBUS-TBNA), что позволяет морфологически верифицировать процесс и определить стадию заболевания [29,42-45]. Возможно использование чрезпищеводной игловой биопсии под контролем УЗИ, трансторакальной игловой биопсии под контролем УЗИ или КТ при периферическом расположении опухоли, медиастиноскопии и плевроскопии с биопсией при распространенной форме заболевания [46,47]. В исключительных случаях прибегают к открытой биопсии легкого.

При центрально расположенных опухолях легких наиболее простым в техническом исполнении и наиболее часто применяемым методом забора материала является бронхоскопия с биопсией бронха. Минусами бронхоскопии с биопсией бронха являются малый размер получаемого кусочка ткани (бронхиопат) и его раздавливание при заборе, что затрудняет цитологическую и гистологи-

ческую диагностику и расширяет показания для ИГХ исследования [4,17,19]. Нередко создаются ситуации, когда невозможно точно типировать опухоль легкого при помощи цитологического и гистологического методов, а для ИГХ исследования недостаточно материала. В данном случае необходима повторная бронхоскопия с биопсией бронха, что увеличивает сроки диагностического этапа и отодвигает начало лечения, так как оно напрямую зависит от точного морфологического диагноза.

Еще более трудной задачей для морфолога является дифференциальная диагностика случаев МРЛ с отрицательной реакцией на все нейроэндокринные маркеры (10%) [33,34] и мелкоклеточного варианта плоскоклеточного РЛ с признаками нейроэндокринной дифференцировки [27,33]. В данном случае некоторые авторы рекомендуют полагаться исключительно на морфологические характеристики опухоли, определяемые при световой микроскопии [33].

Своевременная точная морфологическая диагностика РЛ на диагностическом этапе крайне важна, так как определяет тактику лечения пациента и прогноз заболевания, которые существенно отличаются при МРЛ и мелкоклеточных раках легкого. При МРЛ в большинстве случаев прибегают к химиотерапии и наиболее актуальна таргетная терапия, немелкоклеточные раки легкого подлежат преимущественно хирургическому лечению или лучевой терапии, роль химиотерапии невелика [48-50].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных свидетельствует о большой важности и немалой сложности прижизненной достоверной морфологической диагностики МРЛ, которая проводится преимущественно на основании исследования материала эндоскопических биопсий. ■

## Литература:

1. Travis W. D., Brambilla E., Miller-Hermelink H. K., Harris C. C., editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Мацко Д. Е., Желбунова Е. А., Имянитов Е. Н. Рак легкого: гистопатология и молекулярный патогенез. Приложение к журналу Архив патологии 2007; 2-22.
3. Минна Дж. Опухоли легких. В: Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К. (ред.) Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. М: Практика – Мак-Гроу-Хилл; 2002. 662-674.
4. Шапиро Н. А. Цитологическая диагностика заболеваний легких. М: Репроцентр М; 2005.
5. Имянитов Е. Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты. Практическая онкология 2006; 7: 131-137.
6. Чисов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М: ФГУ «МНИ-ОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий»; 2010.
7. Мерабшвили В. М., Дятченко О. Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). Практическая онкология 2000; 3: 3-7.
8. Пальцев М. А., Аничков Н. М. Атлас патологии опухолей человека. М: Медицина; 2005. 382-397.
9. Parkin D.M., Whelan S.L., Fella J., Teppo L., Thomas D. B. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Press; 2002.
10. Самсонов В. А. Опухоли и опухолеподобные поражения легких. Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского университета; 1995.
11. Краевский Н. А., Сыромятников Д. С., Саркисов Д. С., ред. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. В 2-х т. Т.1. М: Медицина; 1993.
12. Бычков М. Б., Дгебуадзе Э. Н., Большакова С. А. Мелкоклеточный рак легкого. Практическая онкология 2005; 4: 213-219.
13. Бычков М. Б. Мелкоклеточный рак легкого. В: Переводчикова Н. И. (ред.) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М: Практическая медицина; 2011. 145-148.
14. Жарков В. В., Моисеев П. И., Курчин В. П. Место хирургии в современном лечении больных мелкоклеточным раком. VII Российская онкологическая конференция; 23-27 ноября 2003; Москва.
15. Бычков М. Б. Мелкоклеточный рак легкого: некоторые итоги и перспективы. III Российская онкологическая конференция; 29 ноября – 1 декабря 1999; Санкт-Петербург.

16. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer Guideline. NCCN 2.2006.
17. Dail D. H., Hammar S. P., editors. Pulmonary Pathology. NY: Springer-Verlag; 1988.
18. World Health Organization Histological Typing of lung Tumours. 2nd. ed. Geneva: World Health Organization; 1984.
19. Dunnill M. S. Pulmonary Pathology. NY: Churchill Livingstone; 1982.
20. Spencer H. Pathology of the Lung (Excluding Pulmonary Tuberculosis). In 2 vol. Vol.2. 3rd ed. NY: Pergamon Press; 1977.
21. Travis W. D., Colby T. V., Corring B. et al., editors. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleura Tumours. 3rd ed. NY: Springer-Verlag; 1999.
22. Moran C. A., Suster S. Tumours of the Lung and Pleura. In: Fletcher D. M. Diagnostic Histopathology of Tumours. 3rd ed. NY: Churchill Livingstone; 2007.
23. Brambilla E., Travis W. D., Colby T. V., Corrin B., Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-1068.
24. Byrd R. B., Miller W. E., Payne W. S., Woolner L. B. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell type. *Thorax* 1969; 24: 573-575.
25. Fraser R. S., Myller N. L., Colman N., Pare P. D. Pulmonary carcinoma. In: Fraser R. S., Myller N. L., Colman N., Pare P. D., editors. Fraser's and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.1069-1228.
26. Curran W. J. Jr. Therapy of limited stage small cell lung cancer. *Cancer Treat Res* 2001; 105: 229-252.
27. Koss M. N., Ma Y-L., Tafazzoli A., Przygodzki R. The Lung and Mesothelium. In: Taylor C. R., Cote R. J. Immunomicroscopy a Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p.238-317.
28. Nicholson S. A., Beasley M. B., Brambilla E. et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1184-1197.
29. Каминский Д. Б. Аспирационная пункция тонкой иглой под контролем рентгена в диагностике торакальных поражений. *Новости клинической цитологии России* 2001; 5: 11-33.
30. Geisinger K. R., Stanley M. W., Raab S. S., Silverman J. F., Abati A. Modern Cytopathology. NY: Churchill Livingstone; 2003.
31. Johnston W. W., Elson C. E. Respiratory tract. In: Bibbo M., Day L., editors. Comprehensive Cytopathology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.325-402.
32. Mullins R. K., Thompson S. K., Coogan P. S., Shurbaji M. S. Paranuclear blue inclusions: an aid in the cytopathologic diagnosis of primary and metastatic pulmonary small-cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 332-335.
33. Beasley M. B. Immunohistochemistry of Pulmonary and Pleural Neoplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1062-1072.
34. Chu P., Wu E., Weiss L. M. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 962-972.
35. Петров С. В. Иммуногистохимическая диагностика опухолей легкого, мезотелиомы. В: Петров С. В., Райхлин Н. Т. (ред.) Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. 2 изд., доп. и перераб. Казань: РИЦ Титул; 2004. 55-60.
36. Hansen H. H., Bunn P. A. Lung cancer Therapy. London and NY: Taylor and Francis; 2005.
37. Hammar S. P. Immunohistology of Lung and Pleural Neoplasms. In: Dabbs D. J., editor. Diagnostic Immunohistochemistry. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 329-403.
38. Kalhor N., Zander D. S., Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously Pap-stained cytologic material. *Mod. Pathol.* 2006; 19: 1117-1123.
39. Wu M., Wang B., Gil J., et. al. p63 and TTF-1 immunostaining: a useful markers panel for distinguishing small cell carcinoma of lung from poorly differentiated squamous cell carcinoma of lung. *Am J Clin Pathol.* 2003; 119: 696-702.
40. Орлов С. В. Симптоматика, диагностика и стадирование немелкоклеточного рака легкого. *Практическая онкология* 2000; 3: 8-16.
41. Borchers S. D., Beamis J.F. Flexible bronchoscopy. *Chest Surg. Clin. North. Amer.* 1996; 6: 169-192.
42. Harrow E. M., Wungi K. P. The staging of lung cancer by bronchoscopic transbronchial needle aspiration. *Chest. Surg. Clin. North. Amer.* 1996; 6: 223-235.
43. Annema J. T., Verteegh M. I., Veselic M., Voigt P., Rabe K. F. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *JCO* 2005; 23:8357-61.
44. Holty J. E. C., Kuschner W. G., Gould M. K. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 949-955.
45. Annema J. T., Veselic M., Versteegh M. I. M., Willems L. N. A., Rabe K. F. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer* 2003; 42: 311-318.
46. Salazar A. M., Westcott J. L. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. *Clin. Chest Med.* 1993; 14: 99-110.
47. De Leyn P., Lerut T. Videomediastinoscopy. In Yim A. P., Hazelrigg S. R., Izzat M. B. et al., editors. Minimal access in cardiothoracic surgery. Philadelphia: WB Saunders 2000. p. 169-174.
48. Орлов С. В. Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с учетом стадии заболевания. *Практическая онкология* 2000; 3: 17-20.
49. Стилиди И. С., Тер-Ованесов М. Д. Хирургическое лечение рака легкого. *Практическая онкология* 2000; 3: 21-23.
50. Бойко А. В., Черниченко А. В., Мещерякова И. А., Соколов Д. В. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого. *Практическая онкология* 2000; 3: 24-28.