

Е.А.Дубова, К.В.Шушин, А.И.Щеголев

Папиллярная аденома легкого

Институт хирургии РАМН им. А.В.Вишневского, г. Москва

E.A.Dubova, K.V.Shishin, A.I.Shchegolev

Papillar adenoma of the lung

Папиллярная (сосочковая) аденома, согласно современной международной гистогенетической классификации опухолей легких [1], относится к группе доброкачественных эпителиальных опухолей. Однако, по мнению *M. Mori et al.* [2] и *E. Dessy et al.* [3], она является редким новообразованием с неопределенным потенциалом злокачественности и неясным гистогенезом. Впервые папиллярная аденома легкого была подробно описана *H. Spencer et al.* [4]. Изучив два случая, авторы предположили, что она происходит из клеток Клара. Последние представляют собой кубические или цилиндрические (но не плоские) эпителиальные клетки, выстилающие наиболее дистальные воздухопроводящие пути; они расположены на базальной мембране и выступают в просвет бронхиол, содержат пучки микрофиламентов в апикальной области и не имеют ресничек, микроворсинок и нейросекреторных гранул [5].

В настоящее время считается, что периферическая папиллярная аденома развивается из мультипотентной стволовой клетки, которая может дифференцироваться как в пневмоциты II типа, так и в клетки Клара. Большинство исследователей склоняются к мнению, что данная опухоль образуется из пневмоцитов II типа. Это подтверждается тем, что опухолевые клетки содержат в своей цитоплазме апопротеины сурфактанта и ламеллярные тельца, являющиеся характерными признаками пневмоцитов II типа, и не содержат UP1 (*urine protein*), типичный для клеток Клара [2, 3, 6], которые, тем не менее, также могут присутствовать в опухоли в небольшом количестве.

Синонимичными названиями папиллярной аденомы легких являются "бронхиальная папиллома", "аденома из клеток Клара", "папиллярная (сосочковая) аденома из пневмоцитов II типа". Она может возникать в любом возрасте (по данным литературы, от 7 до 60 лет), несколько чаще у мужчин. Этиология, к сожалению, не известна, хотя имеются указания на развитие подобных опухолей у мышей под действием химических канцерогенов [7]. Данное новообразование характеризуется, как правило, бессимптомным течением, и поэтому обычно выявляется случайно при рентгенологическом или компьютерно-томографическом (КТ) исследовании органов грудной полости. Чаще всего оно представлено одиночным узлом до 2,5 см в диаметре. Однако *H. Kurotaki et al.* [8] наблюдали множественную

двухстороннюю папиллярную аденому легких у мальчика 13 лет с болезнью Реклингаузена. Опухоль имеет капсулу, которая в некоторых случаях может отсутствовать. При КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) она определяется как образование высокой плотности с четкими контурами [2].

При макроскопическом исследовании папиллярная аденома легкого выглядит как четко ограниченный узел, зернистый на разрезе, беловатого цвета. Обычно она отделена от дыхательных путей, но может захватывать стенки мелких бронхов и даже выступать в их просвет. Микроскопически опухоль представляет собой хорошо очерченный узел, состоящий из эпителиальных клеток, формирующих солидные участки и выстилающие сосочковые структуры с фиброваскулярной стромой, в которой могут выявляться лимфоциты, макрофаги, эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки. Опухолевые клетки имеют кубическую или низко-цилиндрическую форму, округлое или овальное ядро расположено в центре. Фигуры митоза редки, индекс пролиферативной активности клеток низкий. Могут выявляться клетки Клара, содержащие электронно-плотные гранулы. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки дают положительные реакции с антителами к цитокератинам и апопротеину сурфактанта. Отдельные клетки экспрессируют раково-эмбриональный антиген [2, 3]. На цитологических препаратах мазков — отпечатков ткани опухоли наблюдаются клетки с бледной или вакуолизированной цитоплазмой, расположенные в виде широких полос, ядра их имеют одинаковый размер, но значительно крупнее, чем у бронхиальных клеток [9]. При ультраструктурном исследовании в большинстве опухолевых клеток выявляются признаки, характерные для пневмоцитов II типа: короткие микроворсинки, многочисленные ламеллярные тельца в цитоплазме и внутриядерные тубулярные включения диаметром около 60 нм.

При микроскопическом изучении препаратов описаны единичные случаи инвазии опухолевых клеток в капсулу [3], в прилежащую паренхиму легкого [10], в паренхиму легкого и вены [11], в паренхиму легкого и висцеральную плевру [3]. В связи с этим некоторые авторы считают, что папиллярная аденома со временем может трансформироваться в аденокарциному [2, 3]. Тем не менее случаи развития рецидивов и метастазирования данной опухоли в ли-

температуре отсутствуют, однако имеются описания случаев ее возникновения в трахее [12] и в тератоме яичника [13].

При диагностировании необходимо дифференцировать папиллярную аденому от альвеолярной аденомы, солитарной бронхоальвеолярной аденокарциномы, атипичной аденоматозной гиперплазии, микронодулярной гиперплазии пневмоцитов, склерозирующей гемангиомы. Наличие фиброзной капсулы и отсутствие кистозных и сетчатых структур отличает папиллярную аденому от альвеолярной аденомы. Отсутствие выраженной ядерной атипичности с наличием округлых, одинаковых размеров ядер, наличие фиброзной капсулы, экспансивный рост опухолевого узла со сдавливанием окружающей легочной паренхимы позволяет дифференцировать папиллярную аденому от солитарной бронхоальвеолярной аденокарциномы. Широкие папиллярные структуры и солидные гнезда опухолевых клеток отличают папиллярную аденому от атипичной аденоматозной гиперплазии, для которой характерны скопления пневмоцитов II типа со средней или выраженной степенью атипичности и отсутствие выраженной стромы [14]. Мелкоузловая гиперплазия пневмоцитов — редкая патология, встречающаяся преимущественно у больных с туберозным склерозом и характеризующаяся наличием небольшого неинкапсулированного узла, который состоит из утолщенных фиброзированных альвеолярных септ, выстланных атипичными пневмоцитами II типа [15]. Папиллярная же аденома характеризуется наличием капсулы и отсутствием пролиферирующих сосудов, выраженного склероза, кровоизлияний и нейроэндокринной дифференцировки [16].

Приведем собственное наблюдение.

Больная М., 56 лет, поступила в Институт хирургии РАМН им. А.В.Вишневского с жалобами на периодические приступы болей в правом подреберье и эпигастрии, тошноту и чувство горечи во рту, возникающие после погрешности в диете. Боли купировались приемом спазмолитических средств. Считает себя больной 10 лет, в течение которых отмечает указанные выше явления. В последнее время боли стали более интенсивными и длительными. При УЗИ выявлены конкременты желчного пузыря. В январе 2006 г. перенесла приступ острого холецистита, разрешившегося консервативно. Желтухи, приступов панкреатита не было. При дальнейшем обследовании выявлено очаговое образование в верхней доле правого легкого. Обратилась в поликлинику Института хирургии и была госпитализирована для дообследования и хирургического лечения. В анамнезе аппендэктомия в 1997 г. Страдает артериальной гипертензией 2-й степени, варикозным расширением вен правой нижней конечности.

При поступлении состояние удовлетворительное. Умеренного питания. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Артериальное давление 140 / 80 мм рт. ст., пульс — 72 уд/мин. Язык влажный. Живот симметричный, не вздут, при пальпации мягкий, с незначительной болезненностью в области правого подреберья. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не увеличена. Желчный пузырь не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Данные лабораторных методов исследования в пределах нормы. При спирометрии показатели функции внешнего дыхания в пределах нормы.

При УЗИ органов брюшной полости печень умеренно увеличена, структура паренхимы неоднородна, уплотнена. Желчный пузырь увеличен в размерах, стенки его нечетко очерчены, места-



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки: патологическое образование в проекции 3-го сегмента правого легкого

ми слоистые. В просвете его множественные конкременты до 8–10 мм в диаметре, дающие акустическую тень. В области шейки конкремент до 17 мм в диаметре, фиксированный. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Просвет холедоха свободный. Поджелудочная железа не увеличена. Заключение: хронический калькулезный холецистит. Нельзя исключить вклинение конкремента в шейку желчного пузыря.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в области 3-го сегмента верхней доли правого легкого ближе к корню определяется очаговое образование высокой плотности правильной округлой формы с четкими контурами размерами 2 × 2 см (рис. 1). Легочные поля прозрачные, корень не увеличен, легочный рисунок не изменен. Заключение: образование правого легкого (туберкулома?).

При КТ с контрастным усилением (Омнипак-350, 100 мл, 3 мл/с, зад. 22–70 с) органов грудной клетки плотность правого легкого на вдохе: верхней доли — 831 ед., средней — 854 ед., нижней — 819 ед. В 3-м сегменте определяется объемное образование овальной формы размерами 20 × 16 мм, мягкой плотности, постепенно накапливающее контрастное вещество (36–35–62–87 ед.) (рис. 2). Контур ровный, четкий. Реакции окружающей паренхимы нет. Дорожек к плевре и корню легкого нет. Жидкость в правой плевральной полости отсутствует. Плотность левого легкого: верхней доли — 846 ед., ее язычковых сегментов — 845 ед., нижней доли — 826 ед. Жидкость в левой плевральной полости отсутствует. Бронхи проходимы, не сужены. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: объемное образование верхней доли правого легкого (тератома? туберкулома?).

Показанием к хирургическому вмешательству явилось наличие клинико-инструментальной картины хронического калькулезного холецистита и очагового образования верхней доли правого легкого. Больной были выполнены лапароскопическая холецистэктомия с лапароскопическим УЗИ и дренирование брюшной полости, торакокопическая атипичная резекция верхней доли правого легкого с интраоперационным УЗИ, дренирование плевральной полости. В ходе оперативного вмешательства при торакокопическом УЗИ установлено, что в 3-м сегменте легкого на расстоянии 1,5 см от поверхности имеется округлое гипохэгенное аваскулярное очаговое образование с четкими ровными контурами диаметром до 2 см (рис. 3). Вблизи от него находятся сосуды и сегментарный бронх 3-го сегмента легкого. При помощи сшивающего аппарата произведена атипичная краевая резекция 3-го сегмента легкого. Наличие очагового образования в резецированном фрагменте контролировалось при помощи УЗИ.

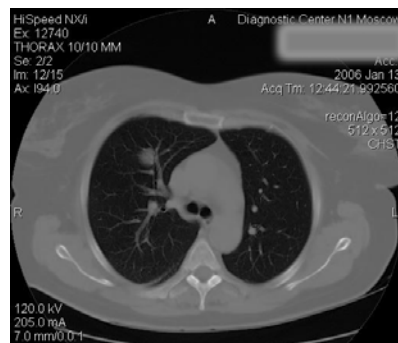


Рис. 2. КТ-картина очагового образования 3-го сегмента правого легкого



Рис. 3. Интраоперационное торакоскопическое УЗИ легкого: очаговое образование, расположенное вблизи сегментарной ветви легочной артерии

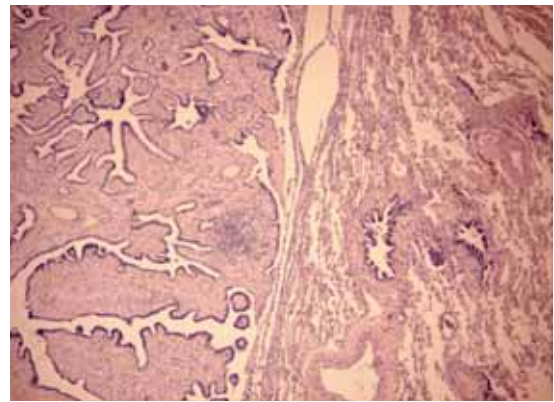
На морфологическое исследование прислан фрагмент ткани легкого размером $10 \times 3 \times 2,5$ см с опухолевидным образованием диаметром 1,7 см, плотной эластической консистенции, на разрезе беловатого цвета с четкими контурами (рис. 4). При гистологическом исследовании опухоль имеет сосочковое строение. Фиброваскулярная строма сосочков выстлана кубическими эпителиоцитами с округлыми ядрами (рис. 5А). При иммуногистохимическом исследовании последние экспрессируют цитокератин 7 (рис. 5Б), эпителиальный мембранный антиген (рис. 5В), маркер пролиферации PCNA (рис. 5Г). Желчный пузырь — хронический калькулезный холецистит.

В раннем послеоперационном периоде отмечены эпизоды субфебрильной гипертермии. Пациентка получала антибактериальную, противовоспалительную и симптоматическую терапию, ингаляции с мирамистином. Дренаж из брюшной полости удален на 2-е, из плевральной полости — на 3-и сут. после операции. При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной полости легкие расправлены, жидкость в плевральных полостях не выявлена. Раны зажили первичным натяжением. Швы сняты на 9-е сут. после операции. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана под наблюдение специалистов по месту жительства.

Таким образом, данный случай представляет интерес в связи с большой редкостью папиллярной аденомы легкого, а также трудностями ее дооперационной и морфологической диагностики. Здесь она была выявлена посредством тщательного предоперационного рентгенологического исследования легких и верифицирована при комплексном морфологическом исследовании.



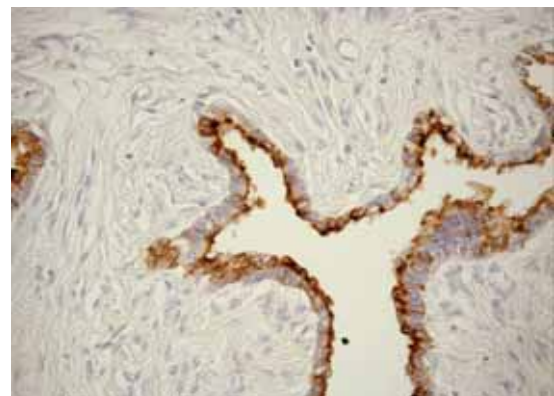
Рис. 4. Папиллярная аденома легкого. Операционный материал



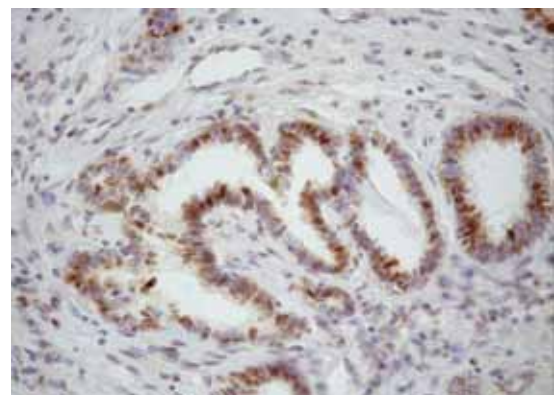
А



Б



В



Г

Рис. 5. Папиллярная аденома легкого: А — окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; Б — экспрессия цитокератина 7, $\times 200$, В — эпителиального мембранного антигена, $\times 400$, Г — PCNA, $\times 400$

Литература

1. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C., eds. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Mori M., Chiba R., Tezuka F. et al. Papillary adenomas of type II pneumocytes might have malignant potential. *Virch. Arch.* 1996; 428: 195–200.
3. Dessy E., Braidotti P., Curto B. et al. Peripheral papillary tumor of type-II pneumocytes: a rare neoplasm of undetermined malignant potential. *Virch. Arch.* 2000; 436: 289–295.
4. Spencer H., Dail D.H., Arneaud A. Non-invasive bronchial epithelial papillary tumors. *Cancer (Philad.)* 1980; 45: 1486–1497.
5. Plopper Ch.G., Hyde D.M., Buckpitt A.R. The Lung: scientific foundations / Eds R. G. Crystal et al. New York; 1991; 215–229.
6. Yamamoto T., Horiguchi H., Shibagaki T. et al. Encapsulated type II pneumocyte adenoma: case report and review of the literature. *Respiration*; 1993; 60: 373–377.
7. Kauffman S.L. Histogenesis of the papillary Clara cell adenoma. *Amer. J. Pathol.* 1981; 103: 174–180.
8. Kurotaki H., Kamata Y., Kimura M., Nagai K. Multiple papillary adenomas of type II pneumocytes found in 13-year-old boy with von Recklinghausen's disease. *Virch. Arch.* 1993; 423: 319–322.
9. Minami Y., Morishita Y., Yamamoto T. et al. Cytologic characteristics of pulmonary papillary adenoma. A case report. *Acta Cytol.* 2004; 48: 243–248.
10. Singh S.P., Besner G.E., Schauer G.M. Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: report of a case in a 14-year-old girl. *Pediatr. Pathol. Lab. Med.* 1997; 17: 951–958.
11. Mizutani Y., Nakajima T., Morinaga S. et al. Immunohistochemical localization of pulmonary surfactant apoproteins in various lung tumors. Special reference to nonmucous producing lung adenocarcinomas. *Cancer (Philad.)* 1988; 61: 532–537.
12. Vajda K., Meszaros I., Morocz E., Strausz J. Benign pulmonary and tracheal tumors in our biopsies. *Orv. Hetil.* 2002; 143: 239–243.
13. Damiani S. Pulmonary papillary adenoma-like tumor arising in ovarian teratoma. *Virch. Archiv.* 2004; 445: 96–97.
14. Kitamura H., Kameda Y., Ito T. et al. Cyto differentiation of atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar lung carcinoma: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Virch. Arch.* 1997; 431: 415–424.
15. Guinee D., Singh R., Azumi N. et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: a distinctive manifestation of tuberous sclerosis. *Mod. Pathol.* 1995; 8: 902–906.
16. Schloo B.L., Gu J., Mahapatro D., Pietra G.G. Sclerosing hemangioma: tumor of neuroendocrine origin? *Intern. J. Surg. Pathol.* 1996; 3: 283–288.

Поступила 27.09.06
© Коллектив авторов, 2007
УДК 616.24-006.556