

К.А.Павлов, Е.А.Дубова, А.И.Щеголев, М.Ю.Пикунов

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких

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

К.А.Pavlov, E.A.Dubova, A.I.Shchegolev, M.Yu.Pikunov

Pulmonary epithelioid hemangioepithelioma

Первые описания эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (ЭГЭ) принадлежат *D.H.Daily et al.* [1, 2]. Изначально данное новообразование считалось одной из агрессивных форм бронхиолоальвеолярного рака, прорастающего в окружающие сосуды. Отсюда и первое его название — внутрисосудистая бронхоальвеолярная опухоль. Однако в 1979 г. *B.Corrin et al.* [3], используя метод иммуногистохимического исследования, показали, что опухолевые клетки данного образования развиваются из клеток — предшественников эндотелиальных клеточных линий. Это также было подтверждено *C.M.Weldon-Linne*, использовавшим методики иммуногистохимического исследования и электронной микроскопии [4]. Термин "эпителиоидная гемангиоэндотелиома" ввели *S.W.Weiss et al.* в 1979 г. [5].

По современным представлениям ЭГЭ является редко встречающимся пограничным новообразованием, происходящим из предшественников эндотелиоцитов. Она может поражать многие органы и системы, включая печень, кости и мягкие ткани, как изолированно, так и в различных сочетаниях. В случае множественной локализации опухолевых узлов определить, является образование мультицентрическим или это метастатические поражения, зачастую невозможно. Легкие вовлекаются в процесс очень редко, к 2004 г. в литературе описано не более 50 случаев легочной формы ЭГЭ [6–8]. В большинстве случаев опухоль диагностируется случайно, часто при обследовании пациента по поводу других заболеваний или при плановых обследованиях. Это связано с тем, что в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Наиболее часто ЭГЭ возникает в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 35 лет), причем более половины всех больных находятся в возрасте до 40 лет. Однако описаны случаи развития ЭГЭ в возрасте 7 и 76 лет. Женщины страдают ЭГЭ в 4 раза чаще [9, 10]. Симптомы ЭГЭ неспецифичны: кашель, боль в области грудной клетки, одышка и похудание. К редким проявлениям заболевания относят возникновение легочного кровотечения и острой дыхательной недостаточности. Средняя продолжительность жизни пациентов с момента установления диагноза составляет 10–15 лет, однако в литературе встречаются случаи более агрессивного поведения опухоли и соответственно значительно меньшей продолжительности жизни боль-

ных. Причиной смерти при этом чаще всего является прогрессирующая дыхательная недостаточность, связанная с увеличением размера и количества опухолевых узлов. При данном заболевании часто выявляются неспецифические генетические аномалии в виде сложных трансформаций между 7-й и 22-й хромосомами с множественными делециями, центрическое слияние 14-й хромосомы, в некоторых случаях отмечается потеря Y-хромосомы и моносомия по 11-й паре хромосом [8].

Наиболее типичным рентгенологическим признаком ЭГЭ является наличие в обоих легких множества периваскулярно расположенных узлов с четкими (реже нечеткими) границами. Диаметр узлов может достигать 2 см, однако наиболее часто встречаются узлы размером до 1 см. Они окружают сосуды мелкого и среднего калибра и иногда бронхи среднего диаметра [11]. В 20 % наблюдений в легких выявлены менее 10 опухолевых узлов, в 25 % — более 20, наиболее часто число узлов колеблется от 10 до 20 [2]. В редких случаях ЭГЭ может быть представлена в виде одиночного узла диаметром до 5 см [12]. Несмотря на то, что при гистологическом исследовании в ткани опухоли достаточно часто обнаруживают участки кальциноза и оссификации, рентгенологически они, как правило, не выявляются. Типичные компьютерно-томографические признаки ЭГЭ — наличие множества узлов в обоих легких и одно- или двусторонний плевральный выпот, менее характерны мозаично расположенные участки затемнения в обоих легких и утолщение междольковых перегородок. Наиболее часто дифференцировать указанное образование приходится с множественными метастазами в легкие (обычно аденокарциномы различной локализации). В отличие от последних при проведении контрольных исследований в случае ЭГЭ не отмечается увеличение узлов в размере. В редких наблюдениях приходится проводить дифференциальную диагностику с хроническими гранулематозными процессами, туберкуломами, первично-множественными доброкачественными образованиями легких и васкулитами [8].

Макроскопически опухоль представлена множеством округлых узлов диаметром от нескольких миллиметров до 5 см, плотно-эластической консистенции. На разрезе цвет их варьирует от серовато-белого полупрозрачного до желтовато-коричневого непроз-

рачного. Гистологически ткань опухоли представлена округлыми клетками с овальными или округлыми ядрами и низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Клеточная атипия выражена нерезко, хроматин диффузно рассеян, фигуры митозов редки. Клеточные элементы расположены преимущественно в периферических участках опухоли, тогда как центральные отделы представлены участками коагуляционного некроза, гиалиноза, кальциноза и даже оссификации [13–15]. Редко среди типичных опухолевых клеток располагаются веретеновидные клетки. При этом растущие клетки часто формируют просветы различного размера, иногда содержащие эритроциты. По периферии узла отмечается прорастание клеток опухоли в прилежащие альвеолы через поры Кона (*Kohn*) и в виде микрополипов в просвет респираторных бронхиол. Процесс несколько напоминает склерозирующую гемангиому. Однако эластический каркас альвеол остается интактным, что подтверждается исследованием срезов, окрашенных на эластин [2, 13, 15]. Ткань опухоли может прорастать в просвет легочных артерий, вен и лимфатических сосудов малого калибра. При иммуногистохимических исследованиях ЭГЭ характеризуется положительной экспрессией эндотелиальных маркеров: CD34, фактор VIII и Ulex. При электронно-микроскопическом исследовании в клетках данной опухоли обнаруживаются тельца Вейбеля–Паллада [5, 15].

По данным литературы факторами, определяющими неблагоприятный исход заболевания, считаются наличие клинических симптомов опухоли, вовлечение в процесс множества лимфатических сосудов, инвазия новообразования в плевру, вовлеченность в процесс большого количества сосудов и бронхов, наличие метастазов в печень и увеличение регионарных лимфатических узлов [2, 5, 15]. В настоящее время выделены три основных неблагоприятных прогностических фактора ЭГЭ: наличие плеврального выпота при рентгенологическом исследовании, фибринозный плеврит с экстраплевральной пролиферацией опухолевых клеток и наличие веретеновидных опухолевых клеток [12]. Диссеминация опухоли может происходить с участием как кровеносных, так и лимфатических сосудов, а также путем прорастания в плевральную полость. Во всех случаях отмечается рост опухоли по воздухоносным путям [15]. В редких случаях появляется отдаленное метастазирование опухоли в печень, кожу, почки, селезенку и забрюшинное пространство, преимущественно гематогенным путем [16].

Из-за отсутствия достаточного опыта принципы лечения данной опухоли до конца не разработаны. Иногда отмечаются случаи спонтанной регрессии образования, имеются данные об успешном применении химиотерапии с использованием препаратов платины (карбоплатин). Методом выбора при лечении ЭГЭ является резекция пораженной части легкого в тех случаях, когда образование представлено одним или несколькими узлами [5, 15]. Подобное

объясняется еще и тем, что указанный диагноз обычно устанавливается при гистологическом исследовании операционного материала. Лучевая терапия по результатам большинства исследований оказалась неэффективной [12].

Приводим собственное наблюдение.

Больная Л., 39 лет, при поступлении в Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН жалоб не предъявляла. При профилактической рентгенографии органов грудной клетки было выявлено несколько очаговых периферических образований в легких с обеих сторон. Проведено амбулаторное обследование по органам и системам, так как характер образований в большей степени соответствовал вторичному поражению легких. В целях поиска возможного первичного процесса выполнены ультразвуковое исследование щитовидной железы, молочных желез, органов малого таза, фибробронхоскопия, эзофагогастроудоденоскопия, колоноскопия. Данных за опухолевый процесс не получено. Консультирована фтизиатром – данные в подтверждение специфического процесса не получены. В Институт хирургии поступила для дообследования и решения вопроса об оперативном лечении.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы несколько бледные. При осмотре, пальпации, перкуссии и аускультации по органам и системам патологические изменения не выявлены. Пульс 60 уд/мин. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Стул регулярный. Дизурических явлений нет. Данные лабораторных методов исследования в пределах нормы. Спирометрия: жизненная емкость легких в норме. Проба Тифно и скоростные показатели в пределах нормы.

При компьютерно-томографическом исследовании (рис. 1) с контрастным усилением (Омнипак-350, задержка 30 и 80 с) свободной жидкости в плевральной полости не определяется. В верхушках обоих легких определяются 4 очага (по 2 с каждой стороны) размером от 3 до 13 мм неправильной формы с неровными



Рис. 1. Очаговые образования в левом (А) и правом (Б) легком



Рис. 2. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легкого. Операционный материал

контурами. При КТВР в структуре образований определяются единичные мельчайшие кальцинаты. В 6-м сегменте слева определяется очаг диаметром 14 мм, в 5-м сегменте слева субплеврально – диаметром 7 мм, над диафрагмой справа – 14 мм неправильной формы. Плотность неизменной паренхимы правого легкого 857 ед. Н, левого – 865 ед. Н. Легочный рисунок не изменен. Дольевые и сегментарные бронхи проходимы. Стенки уплотнены. Корни структурны. Органы средостения не смещены. Сердце обычной конфигурации и размеров. Увеличенных лимфатических узлов средостения и бронхопальмональной группы не выявлено.

Заключение: множественные периферические образования в легких. В 6-м сегменте справа и в 5-м сегменте слева нельзя полностью исключить вторичную природу образований. В остальных сегментах больше соответствуют фиброзным изменениям.

Больной выполнена операция. При ревизии левой плевральной полости свободной жидкости нет, спайки отсутствуют. На поверхности левого легкого в 1-м сегменте субплеврально определяются два очаговых образования плотной структуры с четкими мелкобугристыми контурами, белесоватые, размером 11 и 8 мм. При пальпации подобные образования определены во 2-м сегменте диаметром 9 мм, в 4-м – диаметром 14 мм, в 6-м – 10 мм, в 9-м – 2 образования диаметром по 7 мм. Выполнены краевые резекции и прецизионное удаление очаговых образований левого легкого. Суммарно удалено 7 очаговых образований из левого легкого. Учитывая интраоперационную картину и отсутствие гистологической верификации процесса, принято решение на этом этапе ограничить объем оперативного вмешательства.

На гистологическое исследование присланы фрагменты ткани легкого размерами от 1,5 × 1,5 × 1 см до 6 × 2 × 0,5 см с 7 узлами плотной консистенции. Последние на разрезе серовато-беловатого цвета с четкими неровными контурами диаметром от 0,5 до 1,5 см (рис. 2). При гистологическом исследовании определяется ткань легкого с образованиями, представленными соединительной тканью, замещающей альвеолы с участками гиалиноза и наличием вытянутых клеток (рис. 3А, Б). При иммуногистохимическом исследовании отмечается положительная экспрессия фактора VIII (рис. 3В), что свидетельствует об их эндотелиальной природе, и маркера пролиферации PCNA (4–6 %) (рис. 3Г).

Заключение: эпителиоидная гемангиоэндотелиома легкого.

Послеоперационный период протекал гладко. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдением хирурга по месту жительства. Динамическое компьютерно-томографическое исследование грудной клетки через 6 мес.

Таким образом, данное наблюдение представляет интерес в связи с редкостью эпителиоидной гемангиоэндотелиомы легких, а также трудностями дооперационной диагностики.

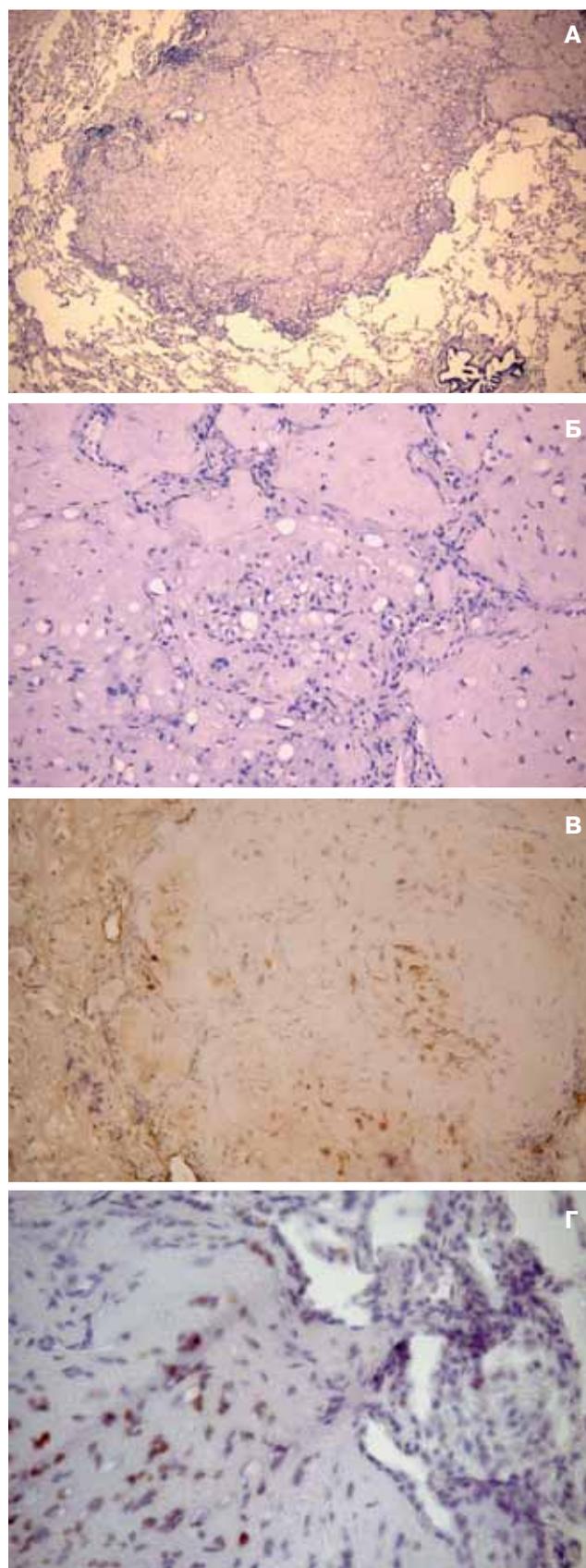


Рис. 3. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легкого: А – окраска гематоксилином и эозином, × 50; Б – окраска гематоксилином и эозином, × 200; В – экспрессия фактора VIII, × 200; Г – экспрессия PCNA, × 400

Литература

1. Dail D.H., Liebow A.A. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am. J. Pathol.* 1975; 78: 6a-7a.
2. Dail D.H., Liebow A.A., Gmelich J.T. et al. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT): an analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer (Philad.)* 1983; 51: 452–464.
3. Corrin B., Manners B., Millard M. et al. Histogenesis of theso-called "intravascular bronchioloalveolar tumor". *J. Pathol.* 1979; 128: 163–167.
4. Weldon-Linne C.M., Victor T.A., Christ M.L. et al. Angiogenic nature of the "intravascular bronchioloalveolar tumor" of the lung: an electron microscopic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1981; 105: 174–179.
5. Weiss S.W., Ishak K.G., Dail D.H. et al. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin. Diagn. Pathol.* 1986; 3: 259–287.
6. Перельман М.И., Королева Н.С., Бирюков Ю.И. и др. Первичные опухоли трахеи: диагностика и хирургическое лечение. *Хирургия* 1998; 6: 58–63.
7. Mukundan G., Urban B.A., Askin F.B. et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: atypical radiologic findings of a rare tumor with pathologic correlation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000; 24: 719–720.
8. Cronin P., Arenberg D. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: an unusual case and review of the literature. *Chest.* 2004; 125: 789–792.
9. Rock M.J., Kaufman R.A. Lobe T.E. et al. Epithelioid haemangioendothelioma of the lung (intravascular bronchioloalveolar tumor) in a young girl. *Pediatr. Pulm.* 1991; 11: 181–86.
10. Carter E.J., Bradburne R.M., Jhung J.W., Ettensohn D.B. Alveolar hemorrhage with epithelioid haemangioendothelioma: a previously unreported manifestation of a rare tumor. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 700–701
11. Luburich P., Carmen Ayuso M., Picado C. et al. CT of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1994; 18: 562–565.
12. Kitaichi M., Nagai S., Nishimura K. et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with spontaneous regression. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 89–96.
13. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Кузьмин И.В. Онкоморфология легких. М.; 1994.
14. Colby T.V., Koss M.N., Travis W.D. Epithelioid haemangioendothelioma. In: *Atlas of tumor pathology. Tumors of the lower respiratory tract.* Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology; 1995. 363–370.
15. Dail D.H. Epithelioid haemangioendothelioma. In: Dail D.H., Hammar S.P., eds. *Pulmonary pathology*, 2nd ed. New York: Springer; 1994. 1406–1414.
16. Yanagawa H., Hashimoto Y., Bando H. et al. Intravascular bronchioloalveolar tumor with skin metastases. *Chest* 1994; 105: 1882–84.

Поступила 21.07.06
 © Коллектив авторов, 2007
 УДК 616.24-006.311