

*Костерина Н.Е., Гринберг Л.М.*

## Патоморфология мелкоклеточного рака легкого по данным биопсий бронхов (гистологические и цитологические сопоставления)

Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

*Kosterina N.E., Grinberg L.M.*

### Pathomorphology of small cell lung cancer on bronchial biopsy (histological and cytological comparisons)

#### Резюме

В работе приведены результаты гистологического и цитологического исследований биопсий бронхов больных с мелкоклеточными опухолями легких, сопоставлены данные гистологического и цитологического исследований и определена структура мелкоклеточного рака легкого (варианты цито-гистологического строения). В 85,3% случаев удалось точно верифицировать мелкоклеточный рак легкого, в оставшихся 14,7% случаев выявлена необходимость иммуногистохимического исследования для определения варианта мелкоклеточных опухолей бронхов. В структуре мелкоклеточного рака легкого в 82,7% случаев выявлено преобладание овсяноклеточного варианта, включающего собственно овсяноклеточный вариант, овсяноклеточный вариант с участками промежуточноклеточного строения, овсяноклеточный вариант с участками лимфоцитоподобного строения и овсяноклеточный вариант с участками промежуточноклеточного и лимфоцитоподобного строения. В 9,9% случаев мелкоклеточный рак имел промежуточноклеточное строение, а в 7,4% случаев вариант мелкоклеточного рака определить не удалось из-за выраженных явлений краш-феномена, обусловленного хрупкостью опухолевой ткани и её раздавливанием при получении биоптата. Цитологические данные в 60,0% случаев совпадали с гистологическими и опухолевые структуры в мазках повторяли гистологическое строение МРЛ. Комплексное использование гистологического и цитологического методов позволяет улучшить диагностику мелкоклеточного рака легкого по данным биопсий бронхов.

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак легкого, патоморфология

#### Summary

In the paper there have been shown the results of histological and cytological studies of bronchial biopsies of patients with small cell lung tumors, compared data of histological and cytological studies and defined the structure of small cell lung cancer (variants of cyto-histological structure). In 85.3% of the cases it was managed to verify precisely the small-cell lung cancer, and in the remaining 14.7% of the cases it was revealed the need for immunohistochemical studies to identify the version of small-cell bronchial cancer. In 82.7% of the cases in the structure of small-cell lung cancer there was revealed the prevalence of oat cell variant including oat cell variant proper, oat cell variant with parts of intermediate cellular texture, oat cell variant of lymphocyte-like texture and oat cell variant with parts of both intermediate cellular and lymphocyte-like texture. In 9.9% of the cases small cell lung cancer had intermediate cellular texture, and in 7.4% of the cases variant of small cell lung cancer could not have been identified because of the evident crush phenomenon caused by the fragility of the tumor tissue and its crushing when obtaining biopsy material. In 60.0% of the cases the cytological findings coincided with the histological ones and the tumor structure in the smear test matched histological structure of SCLC. Integrated use of histological and cytological methods makes it possible to improve the diagnostics of small cell lung cancer on bronchial biopsy findings.

**Keywords:** small cell lung cancer, pathomorphology

#### Введение

В России рак легкого остается наиболее распространенной злокачественной опухолью и наиболее частой причиной смерти больных злокачественными новообразованиями мужского пола. Опухоль значительно чаще об-

наруживают у мужчин (6:1), преимущественно среднего и пожилого возраста, однако примерно 5% больных моложе 40 лет [1,2,3,4]. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) относится к наиболее злокачественным опухолям и характеризуется коротким анамнезом, быстрым течением

и тенденцией к раннему метастазированию. Отличительной особенностью МРЛ является высокая чувствительность к химиотерапии [4,5,6,7].

Гистологическая классификация МРЛ с течением времени претерпела ряд существенных изменений. Первоначально МРЛ считали вариантом лимфомы или саркомы, и лишь в 1926 году была доказана его эпителиальная природа и дано название мелкоклеточного рака легкого [8]. В первом издании Гистологической классификации опухолей легких ВОЗ (1967) МРЛ был отнесен в группу «анепластических раков» вместе с крупноклеточным раком, и подразделялся на «веретенноклеточный, полигонально-клеточный, лимфоцитоподобный – «овсяноклеточный», и прочие типы» [8,9,10,11]. 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, включающий элементы плоскоклеточного рака и/или аденокарциномы (8042/3 и 8070/3, 8140/3) [8,9]. Веретенноклеточный и полигонально-клеточный типы МРЛ по классификации 1967 года были объединены в одну подгруппу под названием «рак из клеток промежуточного типа». В 1985 году из классификации были исключены термины «овсяноклеточный рак» и «рак из клеток промежуточного типа» по причине отсутствия значимых биологических различий между этими двумя вариантами опухоли и предложено выделять три варианта МРЛ – мелкоклеточный рак, 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 [8]. В последних изданиях Гистологической классификации опухолей легких ВОЗ (1999, 2004) термины анапластический рак, овсяноклеточный рак, рак из клеток промежуточного типа, смешанный мелкоклеточный / крупноклеточный рак больше не используются и предложено выделять мелкоклеточную карциному (8041/3) и её вариант – комбинированную мелкоклеточную карциному (8045/3) [1,12].

Цитологическая классификация МРЛ модифицируется в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей легких и в настоящее время включает мелкоклеточную карциному (8041/3) и её вариант – комбинированную мелкоклеточную карциному [4].

**Цель исследования:** определить структуру (варианты cito-гистологического строения) МРЛ по данным гистологического и цитологического исследований биопсий бронхов.

## Материалы и методы

В исследование включены 95 больных с мелкоклеточными опухолями трахеи и бронхов, находившихся на амбулаторном обследовании в ПТД в 2009 году. Из них 92 мужчины в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст  $59 \pm 10$  лет) и 3 женщины в возрасте 53, 62 и 71 год (средний возраст  $62 \pm 9$  лет). У 27 больных отмечалось поражение верхнедолевых бронхов (28,4% от общего числа

случаев), у 20 больных – главных бронхов (21,0%), у 16 – нижнедолевых бронхов (16,8%), у 10 – промежуточных бронхов (10,5%), у 8 – сегментарных бронхов (8,4%), у 4 – зональных бронхов (4,2%), у 4 – шпоры трахеи (4,2%), у 3 – язычковых бронхов (3,1%).

Проведен анализ заключений гистологического и цитологического исследований биопсий бронхов указанных больных. Одним специалистом (Н.Е.К.) выполнена реэкспертиза как гистологических, так и цитологических препаратов, по результатам которой сформированы две группы больных. Первую группу составили 81 больной с МРЛ, достоверно верифицированным на основании диагностических критериев, включающих сочетание мелкого размера клеток (обычно меньше диаметра трех малых лимфоцитов) со скудной цитоплазмой, ядер с нежно-зернистой структурой хроматина и отсутствием ядрышек, высокой митотической активности – более 11 митозов на  $2 \text{ мм}^2$ , часто встречающихся некрозов (по Н.Н. Hansen и Р.А. Vulln, 2005). Вторую группу составили 14 больных с мелкоклеточной опухолью бронхов, для достоверной верификации которой требуется проведение иммуногистохимического исследования.

В соответствии с Морфологической классификацией опухолей легких 1984 года [9], в группе больных с достоверно верифицированным МРЛ произведено выделение cito-гистологических вариантов строения опухоли и их сопоставление с цитологической картиной. Исходя из классификации к овсяноклеточному варианту МРЛ относились «опухоль из однородных мелких клеток округлой, овальной или веретенновидной формы с плотными округлыми или овальными ядрами, диффузным хроматином, отсутствием ядрышек и крайне скудной цитоплазмой» [9,12]. К МРЛ промежуточного типа относились «опухоль из мелких овальных и полигональных клеток, ядра которых по строению сходны с ядрами овсяноклеточного рака, но их цитоплазма более выражена» [9,12]. Опухоли, в которых обнаруживали сочетание клеток промежуточного типа с элементами овсяноклеточного рака, рассматривались как овсяноклеточный рак.

Для гистологического исследования выполняли серийные срезы 1-4 кусочков стенки бронха, полученных при проведении фибробронхоскопии и щипцовой биопсии. Для цитологического исследования использовали мазки-отпечатки, сделанные с этих же биоптатов бронхов.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ «Biostat». Для сравнения между собой групп показателей использовали критерий  $z$  и уровень значимости ( $p$ ). Статистически значимые различия определяли при  $p < 0,05$ . Для описания количественных показателей использовали выборочную среднюю (средняя арифметическая) и стандартное отклонение (SD). Качественные признаки выражали в виде относительной величины (в процентах).

## Результаты и обсуждение

Среди больных с мелкоклеточными опухолями бронхов, находившихся на амбулаторном обследовании в ПТД в 2009 году, существенно преобладали мужчины (96,8% от общего числа), что в 30,7 раз больше количе-

ства женщин и подтверждает статистические данные.

При проведении анализа заключений гистологического исследования биопсий бронхов указанных больных встречались следующие формулировки морфологического диагноза: «МРЛ», «Злокачественная мелкоклеточная опухоль, подозрение на МРЛ», «Злокачественная мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака» и «Злокачественная мелкоклеточная опухоль» без уточнения гистогенеза. Выявлено существенное преобладание заключений с формулировкой «МРЛ» (76 случаев), что составляет 80,0% от общего числа случаев. На втором месте по частоте встречаемости – «Злокачественная мелкоклеточная опухоль, подозрение на МРЛ» (7 случаев), что составляет 7,4% от общего числа случаев. На третьем месте «Злокачественная мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака» и «Злокачественная мелкоклеточная опухоль» без уточнения гистогенеза (по 6 случаев), по 6,3% каждая.

При проведении анализа заключений цитологического исследования биопсий бронхов встречались следующие формулировки морфологического диагноза: «МРЛ», «Опухолевый детрит», «Низкодифференцированный плоскоклеточный рак», «Мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака», «Недифференцированный рак с подозрением на МРЛ» и «Единичные опухолевые клетки в мазке». Выявлено преобладание заключений «МРЛ» (58 случаев), что составляет 61,0% от общего числа случаев. На втором месте по частоте встречаемости заключение «Опухолевый детрит» (22 случая), что составляет 23,2% от общего числа случаев. На третьем месте заключение «Низкодифференцированный плоскоклеточный рак» (6 случаев), 6,3% соответственно. По три случая «Мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака» и «Недифференцированный рак с подозрением на МРЛ», по 3,2% каждый. Два случая «Единичные опухолевые клетки в мазке» - 2,1%, один случай неинформативного материала («эпителий бронха без изменений») – 1,0% соответственно.

В результате проведения реэкспертизы гистологических препаратов был выявлен 81 случай достоверно верифицированного МРЛ, включающего все диагностические критерии, что составляет 85,3% от общего числа случаев. В 6 случаях диагностирована «Злокачественная мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака» (6,3%), в 5 - «Злокачественная мелкоклеточная опухоль, подозрение на МРЛ» (5,3%), в 3 - «Злокачественная мелкоклеточная опухоль» без уточнения гистогенеза (3,1%). На основании полученных данных все больные с мелкоклеточными опухолями бронхов, находившиеся на амбулаторном лечении в ПТД в 2009 году, были разделены на две группы. Первую группу составили 81 больной с достоверно верифицированным МРЛ, не требующим

дополнительных методов исследования (82,3% от общего числа случаев). Во вторую группу вошли оставшиеся 14 больных (14,7%) с мелкоклеточными опухолями бронхов, для достоверной верификации которых необходимы дополнительные исследования, в первую очередь – иммуногистохимическое.

В результате проведения реэкспертизы цитологических препаратов было выявлено 54 случая достоверно верифицированного МРЛ, что составляет 56,8% от общего числа случаев. В 22 случаях в мазках обнаружен «Опухолевый детрит» (23,1%), в 9 случаях диагностирована «Злокачественная мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака» (9,5%), в 3 - «Злокачественная мелкоклеточная опухоль, подозрение на МРЛ» (3,1%), в 2 - «Единичные опухолевые клетки в мазке» (2,1%), в 1 случае мазок был неинформативный (1,0%).

При изучении различий в структуре мелкоклеточных опухолей бронхов по данным реэкспертизы гистологического и цитологического исследований выявлено, что совпадение диагнозов «МРЛ» встретилось в 54 случаях (56,8% от общего числа случаев), совпадение «Мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака» в 3 случаях (3,2%). Сочетание диагнозов «МРЛ» по результатам гистологического исследования и «Опухолевый детрит» по результатам цитологического исследования встретилось в 16 случаях (16,8% от общего числа случаев), «Злокачественная мелкоклеточная опухоль, подозрение на МРЛ» и «Опухолевый детрит» - в 4 случаях (4,2%), «МРЛ» и «Мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака» - в 4 случаях (4,2%), «МРЛ» и «Злокачественная мелкоклеточная опухоль - дифференциальный диагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного рака» - в 3 случаях (3,2%). Утвердительное заключение «МРЛ» по данным цитологического исследования при отсутствии такового при гистологическом исследовании встретилось в 4 случаях (4,2% от общего числа случаев).

Использование комплексного цитогистологического исследования, выполненного одним специалистом, позволило повысить достоверную диагностику МРЛ с 76 до 81 случая, что на 5,3% выше по сравнению с первичными морфологическим исследованиям.

В результате изучения структуры морфологических вариантов МРЛ по данным реэкспертизы гистологического исследования биопсий бронхов выявлено существенное преобладание овсяноклеточного варианта рака (67 случаев) [рис. 1а, б - см. на специальной цветной вкладке журнала - прим. ред.], что составляет 82,7% от общего числа случаев достоверно верифицированных МРЛ. Овсяноклеточный вариант МРЛ подразделяется на собственно овсяноклеточный вариант в 37 случаях (55,2% от общего числа случаев овсяноклеточного варианта) и 45,7% от общего числа достоверно верифицированных МРЛ), овсяноклеточный вариант с участками промежуточноклеточного строения в 17 случаях (25,4%

и 21,0% соответственно), овсяноклеточный вариант с участками лимфоцитоподобного строения в 10 случаях (16,4% и 12,3% соответственно) [рис. 1в, г], овсяноклеточный вариант с участками промежуточноклеточного и лимфоцитоподобного строения в 3 случаях (4,9% и 3,7% соответственно). Промежуточноклеточный вариант МРЛ встретился в 8 случаях (9,9% от общего числа достоверно верифицированных МРЛ) [рис. 1 д, е]. В 6 случаях вариант МРЛ определить не удалось из-за выраженных явлений краш-феномена (7,4%), что обусловлено хрупкостью опухолевой ткани и её раздавливанием при заборе материала [рис. 1 ж, з]. Различия основных показателей в структуре морфологических вариантов МРЛ достоверны ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении данных гистологического и цитологического исследований выявлено, что в случае собственно овсяноклеточного варианта МРЛ в цитологической картине преобладают тяжи ядерной субстанции, «голые» ядра опухолевых клеток, группы овальных и округлых клеток со слабо выраженной цитоплазмой и округлыми или овальными ядрами с нежно-зернистой структурой хроматина без ядрышек (19 случаев, 51,3% от общего числа собственно овсяноклеточных вариантов МРЛ). В случае овсяноклеточного варианта МРЛ с участками промежуточноклеточного строения в цитологической картине преобладают тяжи ядерной субстанции, «голые» ядра опухолевых клеток, группы овальных и полигональных клеток со слабо или умеренно выраженной цитоплазмой и округлыми или овальными ядрами с нежно-зернистой структурой хроматина без ядрышек (6 случаев, 35,3% от общего числа овсяноклеточных вариантов МРЛ с участками промежуточно-клеточного строения). В случае овсяноклеточного варианта МРЛ с участками лимфоцитоподобного строения в цитологической картине преобладают тяжи ядерной субстанции, «голые» ядра опухолевых клеток, группы овальных и лимфоцитоподобных клеток со слабо выраженной цитоплазмой и округлыми или овальными ядрами с нежно-зернистой структурой хроматина без ядрышек (5 случаев, 50,0% от общего числа овсяноклеточных вариантов МРЛ с участками лимфоцитоподобного строения). В случае овсяноклеточного варианта МРЛ с участками промежуточноклеточного и лимфоцитоподобного строения в цитологической картине в двух случаях - тяжи ядерной субстанции, «голые» ядра опухолевых клеток, группы овальных, лимфоцитоподобных и полигональных клеток со слабо или умеренно выраженной цитоплазмой и округлыми или овальными ядрами с нежно-зернистой структурой хроматина без ядрышек, в одном случае - тяжи ядерной субстанции, «голые» ядра опухолевых клеток. В случае промежуточноклеточного варианта МРЛ в цито-

логической картине преобладают тяжи ядерной субстанции, «голые» ядра опухолевых клеток, группы овальных и полигональных клеток с умеренно выраженной цитоплазмой и округлыми или овальными ядрами с нежно-зернистой структурой хроматина без ядрышек (5 случаев, 62,5% от общего числа промежуточноклеточных вариантов МРЛ). В случаях с выраженным краш-феноменом опухолевой ткани в цитологической картине определяются преимущественно тяжи ядерной субстанции и «голые» ядра опухолевых клеток.

Во всех цитологических препаратах определялись тяжи опухолевой субстанции и «голые» ядра опухолевых клеток, что обусловлено повышенной чувствительностью опухолевых клеток к механическим воздействиям при изготовлении мазков-отпечатков из нефиксированного материала.

## Выводы

1. Первичная комплексная морфологическая (cito-гистологическая) диагностика МРЛ по данным биопсий бронхов имеет существенное значение, так как определяет дальнейшую тактику ведения больных.

2. Проведенная реэкспертиза морфологических препаратов 95 больных с мелкоклеточными опухолями бронхов показала, что достоверно верифицированный диагноз МРЛ при гистологическом исследовании был получен в 85,3% случаев, а при цитологическом исследовании – в 56,8% случаев. Использование комплексного cito-гистологического исследования позволило повысить достоверную диагностику МРЛ на 5,3% по сравнению с первичными морфологическими исследованиями.

3. При гистологическом и цитологическом исследованиях для описания клеточных особенностей МРЛ представляется целесообразным выделять овсяноклеточный (в том числе лимфоцитоподобный), промежуточноклеточный и комбинированный овсяноклеточный варианты строения опухоли, несмотря на отсутствие такого подразделения в гистологических классификациях опухолей легких ВОЗ последних изданий (1999, 2004).■

*Костерина Н.Е., ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Гришберг Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Костерина Н.Е., 620102, г. Екатеринбург, ул. Серафимы – Дерябиной, д. 11, кв. 2, hellodolly@mail.ru*

*Авторы благодарят врачей ЦПАО ПТД Н.Д. Сорокину и Л.М. Синеюко за помощь в проведении данного исследования.*

## Литература:

1. Travis W. D., Brambilla E., Müller-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. Мауко 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. Самсонов В. А. Опухоли и опухолеподобные поражения легких. Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского университета; 1995.
  6. Краевский Н. А., Сыромятников Д. С., Саркисов Д. С., ред. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. В 2-х т. Т.1. М: Медицина; 1993.
  7. Бычков М. Б., Дребуадзе Э. Н., Большакова С. А. Мелкоклеточный рак легкого. Практическая онкология 2005; 4: 213-219.
  8. Dail D. H., Hammar S. P., editors. Pulmonary Pathology. NY: Springer-Verlag; 2007.
  9. World Health Organization Histological Typing of lung Tumours. 2nd. ed. Geneva: World Health Organization; 1984.
  10. Dunnill M. S. Pulmonary Pathology. NY: Churchill Livingstone; 1982.
  11. Spencer H. Pathology of the Lung (Excluding Pulmonary Tuberculosis). In 2 vol. Vol.2. 3rd ed. NY: Pergamon Press; 1977.
  12. 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.



Костерина Н.Е., Гринберг Л.М.

Патоморфология мелкоклеточного рака легкого по данным биопсий бронхов  
(гистологические и цитологические сопоставления)

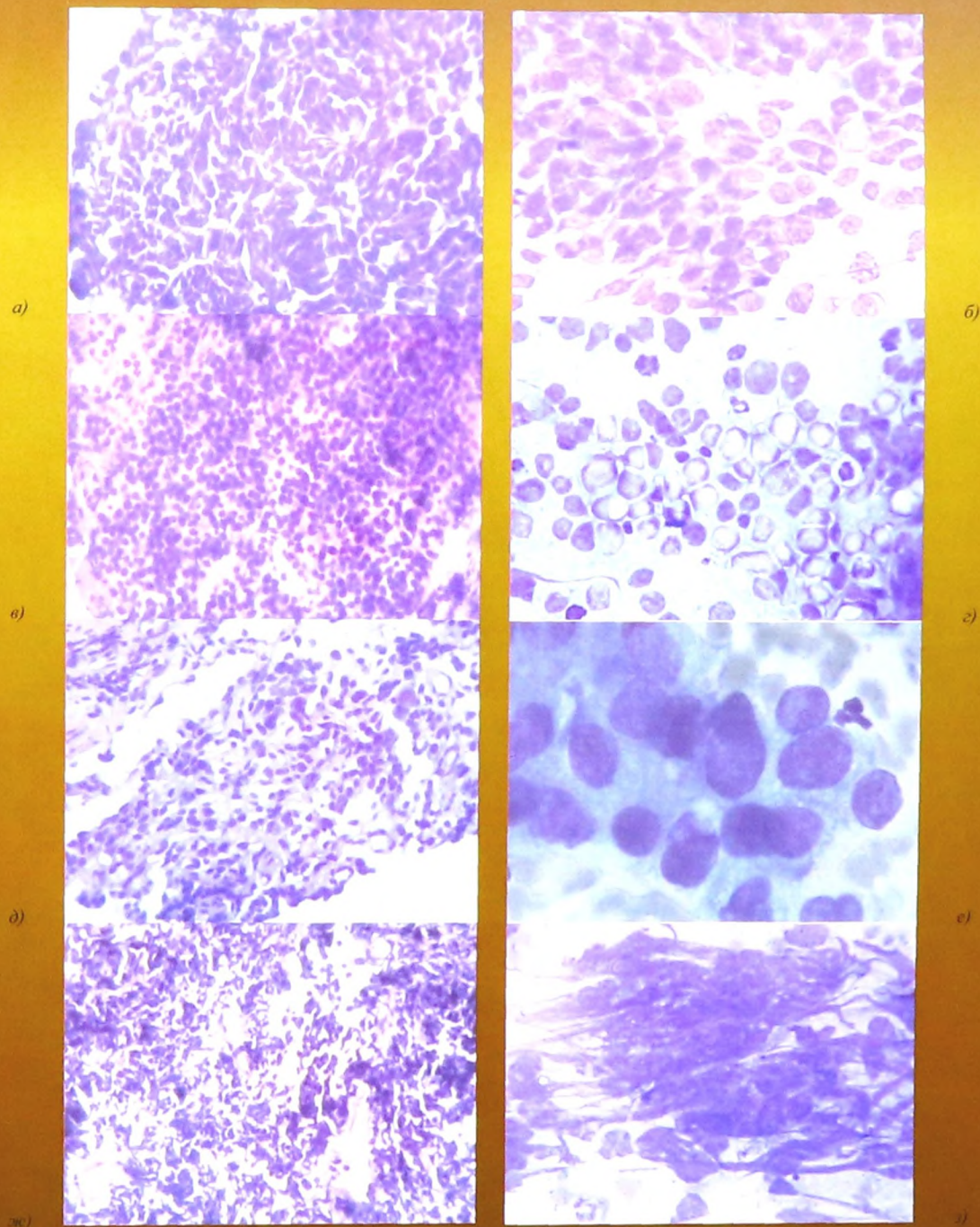


Рис. 1. Варианты цито-гистологического строения МРЛ по данным биопсий бронхов.

а, в, д, ж - гистологические препараты,  $\times 400$ , окраска гематоксилином и эозином

б, г, е, з - цитологические препараты,  $\times 1000$ , окраска азуром и-fast green

а, б - овоидноклеточный вариант строения МРЛ, в, г - лимфоцитоподобный вариант строения МРЛ, д, е - промежуточно-клеточный вариант строения МРЛ, ж, з - крапи-фиброзный вариант строения МРЛ