

В.Л.Коваленко¹, С.И.Швец¹, В.П.Янчук¹, Е.А.Коган²

Клинико-морфогенетические особенности 14-летнего наблюдения бронхиолоальвеолярного рака легкого

1 – Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск;

2 – Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

V.L. Kovalenko, S.I. Shvets, V.P. Yanchuk, E.A. Kogan

Clinical and morphological features of 14-year follow-up of bronchioloalveolar lung carcinoma

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР) — форма рака легкого, характеризующаяся ростом опухолевых клеток вдоль стенок бронхиол и альвеол без повреждения межальвеолярных перегородок. Частота БАР среди случаев рака легкого составляет 3–6 % и имеет тенденцию к постоянному росту. У большинства больных клиническое течение БАР мало отличается от других типов железистого рака легкого, но у ряда пациентов происходит длительный рост опухоли в течение многих месяцев и даже лет. Так, *Ch.Hill* [1] наблюдал пациента с БАР в течение 15 лет; в отечественной литературе зафиксировано 11-летнее наблюдение больного с такой опухолью [2]. Морфогенетические свойства БАР, особенно с медленным темпом роста, остаются малоизученными [3, 4].

Приводим собственное наблюдение больного с ростом опухоли в течение 14 лет.

Больной С. 59 лет поступил в торакальное отделение онкологического диспансера 20.05.02 по поводу шаровидной тени в верхней доле левого легкого. Последняя была впервые выявлена при флюорографии легких в феврале 1988 г. и до марта 2002 г. расценивалась как доброкачественная.

На рентгенограммах органов грудной клетки от 25.04.02 (рис. 1) в S4 верхней доли левого легкого определяется средней интенсивности, однородной структуры, округлое образование размером 45 × 30 мм с неровными, волнистыми, четкими контурами. Кроме того, видна слабо выраженная дорожка к корню; легочный рисунок усилен и обогащен, корень уплотнен, хотя структурен, си-



Рис. 1. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. Округлое образование S4 верхней доли левого легкого размером 45 × 30 мм



Рис. 2. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. Слабоинтенсивная тень — в S4 верхней доли левого легкого размером 12 × 13 мм

нусы свободны. Средостение не расширено. Заключение — периферический рак верхней доли (S4) левого легкого.

При ретроспективном анализе рентген-архива установлено, что на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции от 10.02.88 (рис. 2) на фоне неоднородного затемнения легочной ткани в S4 левого легкого, несколько ниже переднего отрезка 5-го ребра, определяется округлой формы, слабой интенсивности, с ровными и четкими контурами тень размером 12 × 13 мм. На флюорограмме от 01.11.88 — округлая тень в S4 слева без динамики.

На контрольной рентгенограмме от 06.09.90 (рис. 3) — тень в S4 слева размером 16 × 15 мм; интенсивность ее стала средней, более четко обозначились контуры. На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции от 25.04.02, по сравнению с 10.02.88, тень увеличилась в размерах в 3 раза.



Рис. 3. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. В S4 верхней доли левого легкого — средней интенсивности тень размером 45 × 30 мм

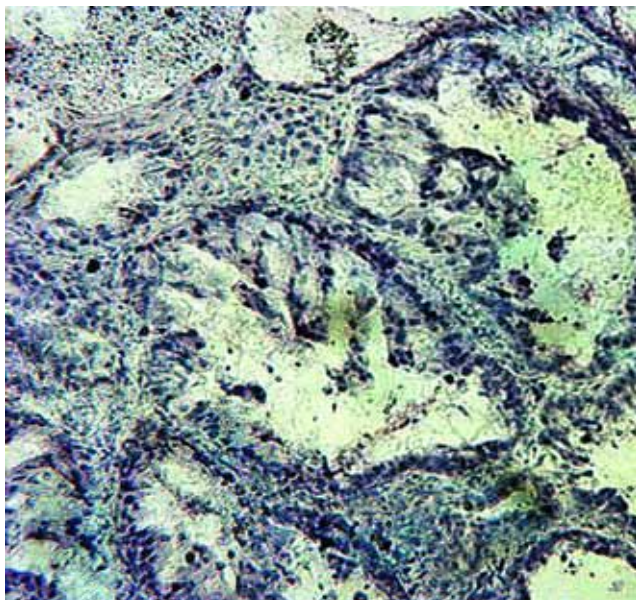


Рис. 4. БАР. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

28.05.02 проведена операция — торакотомия слева. При ревизии в S4 обнаружена опухоль размером 30 мм с втяжением висцеральной плевры над ней и множественными просовидными высыпаниями по обоим плевральным листкам; регионарные лимфатические узлы не увеличены. Выполнена атипичная резекция верхней доли левого легкого с удалением опухоли и биопсией участка медиастинальной плевры. Гистологическое заключение — бронхиолоальвеолярный рак с диссеминацией по плевре (рис. 4). Течение послеоперационного периода без осложнений.

В первичной опухоли с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов исследованы некоторые морфогенетические свойства: уровень пролиферативной активности (Ki67), маркеры апоптоза (p53 и CAS), межклеточной адгезии (Е-кадгерин) и микрососудов (CD34). ИГХ-окрашивание проводили на серийных криостатных срезах толщиной 7 мкм с использованием первичных моноклональных антител и вторичной системы детекции фирмы Novocastra (Великобритания). В качестве первичных использовались следующие моноклональные антитела: Ki67 (clone NCL-MM1), p53 (clone BP53-12), CD34 (clone QBEnd/10); CAS (clone 30F12), Е-кадгерин (clone

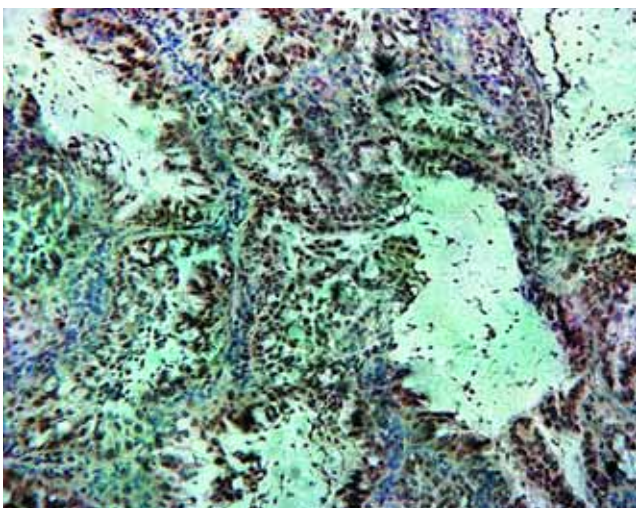


Рис. 5. БАР. Окраска гематоксилином — МКAT p53; $\times 400$

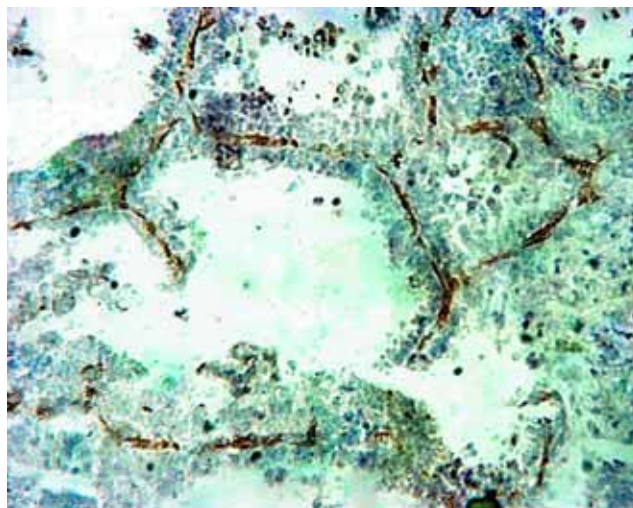


Рис. 6. БАР. Окраска гематоксилином — МКAT CD 34 (микрососуды); $\times 400$

36B5). В качестве вторичных антител использовали мышинные биотилированные иммуноглобулины. Проявление осуществлялось с использованием авидин-стрептовидиновой метки и диаминобензидаина (ABC kit vector, CA, DAB kit, "DAKO"). В качестве фонового красителя использовали гематоксин. Ставили контрольные реакции: позитивный контроль — случаи рака легкого с известной положительной экспрессией моноклональных антител; негативный контроль — без первичных маркеров.

Пролиферативную активность (реакция с антителами к белку Ki67) и маркеры апоптоза (p53 и CAS) оценивали методом определения соотношения окрашенных диаминобензидином ядер и неокрашенных (из расчета на 1 000 ядер опухолевых клеток в 10 полях зрения) и выражали в процентах. Оценку экспрессии Е-кадгерина проводили путем определения процента окрашенных диаминобензидином мембран и / или цитоплазмы опухолевых клеток. Опухоли с окрашиванием $< 5\%$ клеток считали Е-кадгерин-негативными. Определение плотности микрососудов производили визуально в "горячих точках", определяемых как наиболее богатые сосудами области опухоли при малом увеличении. Подсчет сосудов производили в десяти полях зрения при увеличении $\times 400$ и затем рассчитывали средний показатель в поле зрения.

Получены следующие результаты ИГХ-реакций: уровень пролиферативной активности опухоли составил 15,7 %, апоптотические маркеры, p53 (рис. 5) и CAS, — 40,3 и 61,0 % соответственно, средний показатель плотности микрососудов — 19,9 % (рис. 6), а маркер межклеточной адгезии Е-кадгерин — $< 5\%$.

Наш опыт ИГХ-диагностики у 18 больных резектабельным БАР показывает, что эта опухоль характеризуется следующими молекулярно-генетическими показателями: индексом пролиферации 17,2 % при уровне экспрессии маркеров апоптоза p53 и CAS 12,5 и 19,9 % соответственно. При этом маркер межклеточной адгезии Е-кадгерин выявлялся у большинства (77,8 %) больных, а среднее количество сосудов в БАР составляло 19,3 в поле зрения.

Следовательно, характерным свойством БАР является преобладание процессов апоптоза над клеточным делением при высокой межклеточной адгезии.

Сравнительный анализ молекулярно-генетических свойств опухоли больного С. позволяет предположить, что 14-летний период ее роста обусловлен высоким уровнем апоптоза при относительно низком уровне процессов пролиферации.

Литература

1. Hill Ch. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. Radiology 1984; 150 (1): 15–20.
2. Гуревич Л.А., Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А. и др. Бронхиолоальвеолярный рак (клинико-лучевая и морфологическая диагностика). *Вопр. онкол.* 2002; 48 (1): 74–77.
3. Швец С.И., Коваленко В.Л., Камалов Н.И. Маркеры пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии в бронхиолоальвеолярном раке легкого. В кн.: VIII Российский онкологический конгресс. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2004. 241.
4. Коган Е.А., Швец С.И., Коваленко В.Л. и др. Соотношение процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в различных гистогенетических типах рака легкого (иммуногистохимическое исследование). *Арх. пат.* 2004; 66 (6): 33–39.

Поступила 30.07.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-006.6-091

Уважаемые читатели!

В 5-м номере журнала за 2008 г., на с. 126, в статье "О чем надо знать врачу, выбирая между разными подходами к лечению тяжелой бронхиальной астмы", в 1-м предложении была допущена опечатка: по техническим причинам в нем появилось слово "рефрактерная". Следует читать: "Тяжелая бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, обусловленное различными механизмами и факторами риска".

Приносим свои извинения читателям и автору публикации О.Б.Миленину.