

Патоморфологические особенности НМРЛ

Основные гистологические разновидности рака лёгкого

Минимально инвазивная аденокарцинома

Минимально инвазивная аденокарцинома - это небольшая (≤ 30 мм) одиночная аденокарцинома с преимущественно стелющимся паттерном роста и общим размером до 3 см (что представляет собой *in situ* компонент), с фокусом/фокусами инвазии не более 5 мм (если их несколько, то суммарно). Для постановки такого диагноза необходимо исследовать материал резекции, полностью оценив всю область опухолевого поражения гистологически. Таким образом, этот диагноз не может быть поставлен на материале небольших биоптатов или цитологических образцов.

Минимально инвазивная аденокарцинома обычно является немучинозной, однако существуют муцинозные или смешанные варианты. Немучинозный вариант обычно состоит из клеток по типу пневмоцитов II типа. Муцинозный вариант состоит из призматических клеток с большим количеством апикально расположенного муцина и небольшими, часто базально ориентированными ядрами. Иногда этот вариант может состоять из клеток с морфологией бокаловидных. Инвазивный компонент минимально инвазивной аденокарциномы представлен любым другим паттерном, кроме стелющегося (лепидического). К таким паттернам относятся: ацинарный, папиллярный, микропапиллярный и солидный, а также (значительно реже) коллоидная, кишечная или фетальная формы [1].

Инвазия может быть как представлена посредством названных паттернов, отличных от стелющегося, так и опухолевыми клетками, инфильтрирующими миофибробластическую строму опухоли.

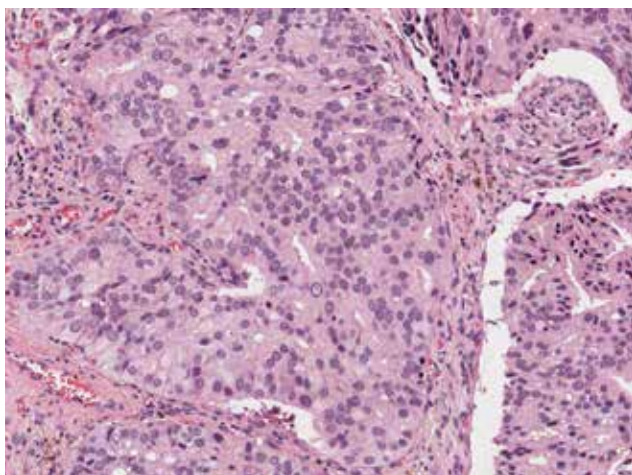
Стоит отметить, что диагноз минимально инвазивной аденокарциномы не может быть поставлен в случае, если опухоль поражает лимфатические сосуды, кровеносные сосуды или плевру, а также если содержит некроз или участки аэрогенной диссеминации.

Немучинозная минимально инвазивная аденокарцинома иммуногистохимически окрашивается TTF1 и напсином А (маркёры пневмоцитов). Муцинозный вариант обычно отрицателен по этим маркерам, но часто позитивен по CK20 и HNF4 α .

Инвазивная немучинозная аденокарцинома

Инвазивная немучинозная аденокарцинома - это немелкоклеточная карцинома легкого с морфологическими или иммуногистохимическими признаками железистой дифференцировки.

Макроскопически большинство инвазивных аденокарцином выглядят как серо-белые узлы с фиброзом в центре. Расположенный по периферии стелющийся компонент может определять нечёткость границ опухоли, при этом в нём могут быть макроскопически заметны отдельные альвеолярные пространства.

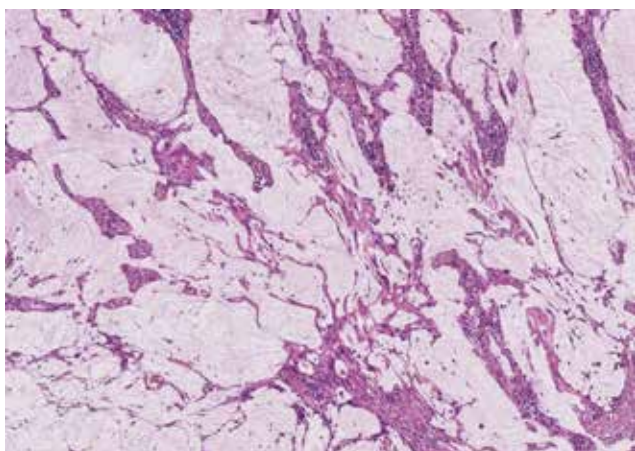


Инвазивная аденокарцинома, Г&Э, 150х,
(фотография предоставлена экспертом Артемьевой А.С.,
заведующей патологоанатомическим отделением НМИЦ
онкологии Н.Н. Петрова)

Немуцинозные аденокарциномы легких нередко состоят из комбинации различных паттернов, указанных выше (в качестве инвазивного компонента минимально инвазивной аденокарциномы). В конечном счёте, такие опухоли классифицируются на подтипы в соответствии с тем, какой паттерн роста доминирует. В операционном материале каждый образец должен оцениваться полуколичественно, с шагом 5–10% [1].

Инвазивная муцинозная аденокарцинома

Инвазивная муцинозная аденокарцинома - это такая разновидность аденокарциномы лёгкого, в которой опухолевые клетки демонстрируют бокаловидную или призматическую морфологию и содержат большое количество внутрицитоплазматического муцина. Ядра этих клеток обычно расположены базально, а ядерная атипия незаметна либо отсутствует. Альвеолярные пространства часто также заполнены муцином. В свою очередь, муцинозная аденокарцинома может быть представлена такими же паттернами, как и немучинозная, глобально отличаясь от неё продукцией муцина.



Инвазивная муцинозная аденокарцинома, Г&Э, 100х,

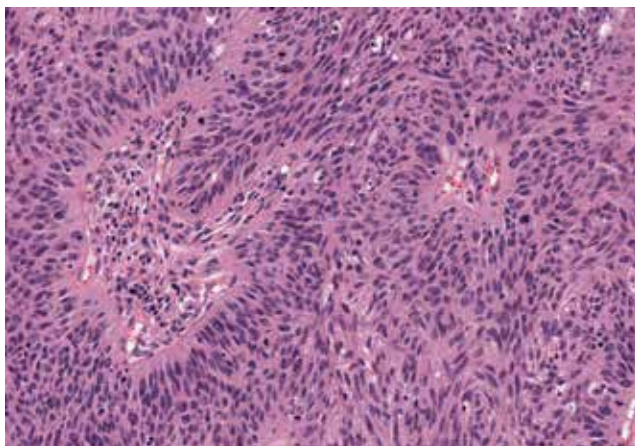
(фотография предоставлена экспертом Артемьевой А.С., заведующей патологоанатомическим отделением НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова)

Опухоли с сочетанием муцинозного и немучинозного компонентов (если каждый компонент составляет не менее 10%) следует классифицировать как смешанную инвазивную муцинозную и немучинозную аденокарциному.

Инвазивные муцинозные аденокарциномы, как правило, экспрессируют СК7, а также иногда фокально СК20 и/или CDX2, причём TTF1 и напсин А обычно негативны [1].

Плоскоклеточная карцинома

Плоскоклеточная карцинома – это карцинома, характеризующаяся наличием гистологических признаков плоскоклеточной (сквамозной) дифференцировки (ороговение, межклеточные мостики) или экспрессией специфических маркеров плоскоклеточной дифференцировки, которые определяются иммуногистохимически.

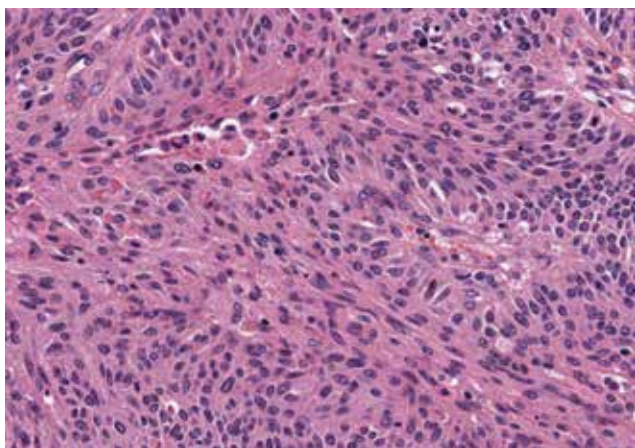


Плоскоклеточная карцинома, Г&Э, 150х

(фотография предоставлена экспертом Артемьевой А.С., заведующей патологоанатомическим отделением НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова)

Первичные плоскоклеточные карциномы лёгкого обычно возникают из эпителия главного или долевого бронхов и редко бывают периферическими, однако складывается впечатление, что частота периферических плоскоклеточных раков увеличивается. Периферические варианты чаще отмечаются у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких.

Макроскопически плоскоклеточный рак на разрезе имеет белую, светло-коричневую или серую окраску и иногда содержит угольный пигмент. В центре крупных опухолей может присутствовать кавитация из-за участков некроза. Центральные локализованные опухоли часто имеют эндобронхиальный рост в виде экзофитного компонента с сосочковой поверхностью. Обструкция бронхов при таких опухолях – частое явление и оно может приводить к ателектазу или обструктивной пневмонии. Последняя может быть связана с разными инфекционными агентами.



Плоскоклеточная карцинома, Г&Э, 200х,
(фотография предоставлена экспертом Артемьевой А.С.,
заведующей патологоанатомическим отделением НМИЦ
онкологии Н.Н. Петрова)

Гистологически выделяют ороговевающие (с образованием роговых масс и/или межклеточных мостиков), неороговевающие и базалоидные подтипы плоскоклеточного рака лёгкого. Их морфология сходна с таковой у плоскоклеточных раков других локализаций.

Неороговевающие варианты часто требуют иммуногистохимического подтверждения плоскоклеточной природы опухоли.

Базалоидный плоскоклеточный рак характеризуется гнездовой архитектурой и образованием расположенных на периферии гнёзд структур по типу палисада. Клетки обычно имеют высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, а специфические черты плоскоклеточной дифференцировки не определяются, что также обуславливает необходимость иммуногистохимического исследования. Кроме того, в этой разновидности обычно обнаруживается большое количество митозов, а индекс Ki-67, как правило, очень высок (50–80%). Если плоскоклеточная карцинома содержит не менее 50% базалоидного компонента, то она вся классифицируется как базалоидная.

Существуют также более редкие морфологические варианты в контексте плоскоклеточной карциномы лёгкого: случаи с веретенклеточной морфологией, со светлыми клетками, папиллярные и другие варианты.

Диффузное позитивное окрашивание на плоскоклеточный маркер (p40) и негативное на TTF1 подтверждают диагноз плоскоклеточного рака, хотя встречаются случаи с ороговением, но без экспрессии специфических маркёров. При исследовании биоптатов, доля p40-позитивных клеток должна составлять более 50%. p40 является более специфичным для сквамозной дифференцировки маркёром, чем высокомолекулярные цитокератины, десмоколлин, десмоглеин и p63.

Нейроэндокринные маркеры иногда могут быть позитивными в плоскоклеточном раке (особенно CD56), но если p40 окрашивается диффузно, то опухоль рассматривается как плоскоклеточный рак [1].

Стоит отдельно отметить, что некоторые аденокарциномы могут изредка проявлять плоскоклеточные морфологические черты, а некоторые плоскоклеточные раки, в свою очередь, могут иметь аденоидную морфологию.

Базалоидный плоскоклеточный рак необходимо дифференцировать от крупноклеточной и мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы. Дифференцирование этих нозологий категорично для выбора терапии. Как правило, в таких ситуациях подтвердить плоскоклеточную природу помогает диффузная экспрессия p40.

Композитные опухоли, такие как мукоэпидермоидная карцинома, могут быть сложной диагностической проблемой в пределах небольшого биоптата, поскольку не все компоненты могут быть хорошо отражены в нём. Однако, в таких ситуациях иногда, кроме морфологических параметров, существуют и вспомогательные молекулярные характеристики, как, например, транслокация MAML2 в случае названного мукоэпидермоидного рака.

Непростой задачей, требующей применения дополнительных методов исследования, является и постановка диагноза редкой лимфоэпителиальной карциномы, имеющей плоскоклеточный фенотип, но часто содержащей выраженный инфильтрат из иммунных клеток (специфическое микроокружение) и ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр. Собственно, для выявления вируса и используется хромогенная гибридизация *in situ* к его РНК (CISH EBER).

В патологоанатомической практике одной из непростых задач является и различение метастатических опухолей и первичных, что также актуально для плоскоклеточного рака лёгкого. Для первичной плоскоклеточной карциномы тимуса, например, существуют специфические маркёры (CD117 и CD5). Что касается метастазов в лёгкое из других локализаций, здесь необходим подробный анализ клинической информации и рентгенологических данных [1].

NUT-карцинома

Молекулярные изыскания последних лет позволили выделить и такую разновидность рака, как NUT-карцинома (отличается крайне неблагоприятным прогнозом). Её позволяет выявить позитивное окрашивание антителом к NUT или выявление перестройки гена NUTM1 молекулярно-генетическим методом. Эта карцинома обычно встречается у молодых пациентов и не ассоциирована с курением [1].

Дополнительные проблемы гистологического исследования

Одной из задач гистологического исследования является и дифференцирование злокачественного процесса от доброкачественного. Плоскоклеточный рак необходимо отличать от папиллом, а также от плоскоклеточной флоридной метаплазии, которая возникает в следствие инфаркта, диффузного альвеолярного повреждения либо инфекционных процессов, а также может иметь реактивную природу в ответ на другие опухоли (опухоль Абрикосова).

Аденокарциному необходимо дифференцировать с атипической аденоматозной гиперплазией, а также с различными реактивными изменениями альвеолярного эпителия и аденомами.

Такие вопросы решаются не только путём анализа морфологических характеристик образования, но и путём сопоставления данных этого анализа с клиническим контекстом [1].

Особенности стадирования рака лёгкого

С момента своего появления в 1970-х годах система стадирования TNM претерпела значительные изменения. В последнем 8 издании TNM в разделе по раку лёгкого, несколько поменялись дескрипторы стадии Т (определяющей первичный опухолевый узел), а также выделены дополнительные подстадии в стадии М (характеризующей метастазы) (табл. 1).

В 7 редакции было введено понятие аденокарциномы *in situ* и минимально инвазивной аденокарциномы, которые определяются как по размеру, так и по гистологическим характеристикам.

Та или иная стадия по всем трём категориям (Т, N и M) коррелирует с разным прогнозом. Так, по категории Т, выживаемость обратно пропорциональна увеличению размера опухоли на каждый сантиметр, вплоть до 7 см, когда она уже достигает того же уровня, что и на стадии Т4 в дефиниции 7 редакции, включавшей только инвазию в определённые анатомические структуры (что привело к смене числовых дескрипторов категории Т в 8 версии). При этом, например, показана незначительность влияния на прогноз расстояния опухоли до бифуркации трахеи [3].

Таблица 1. Стадирование рака легкого по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017)

Стадия	T	N	M
Окультная	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a–c, 2a, b T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1a–c, 2a, b T3, T4	N2 N1 N0–1	M0 M0 M0
IIIB	T1a–c, 2a, b T3, T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IV	Любое T	Любое N	M1
IVA	Любое T	Любое N	M1a, M1b
IVB	Любое T	Любое N	M1c

При наличии нескольких опухолевых узлов одинакового гистологического строения в одной доле лёгкого, стадия Т повышается до Т3. В случае расположения узлов в разных долях одного лёгкого выставляется стадия Т4. Если же дополнительные узел/узлы расположены в другом лёгком, то в этой ситуации уже повышается не категория Т, а М (до М1а).

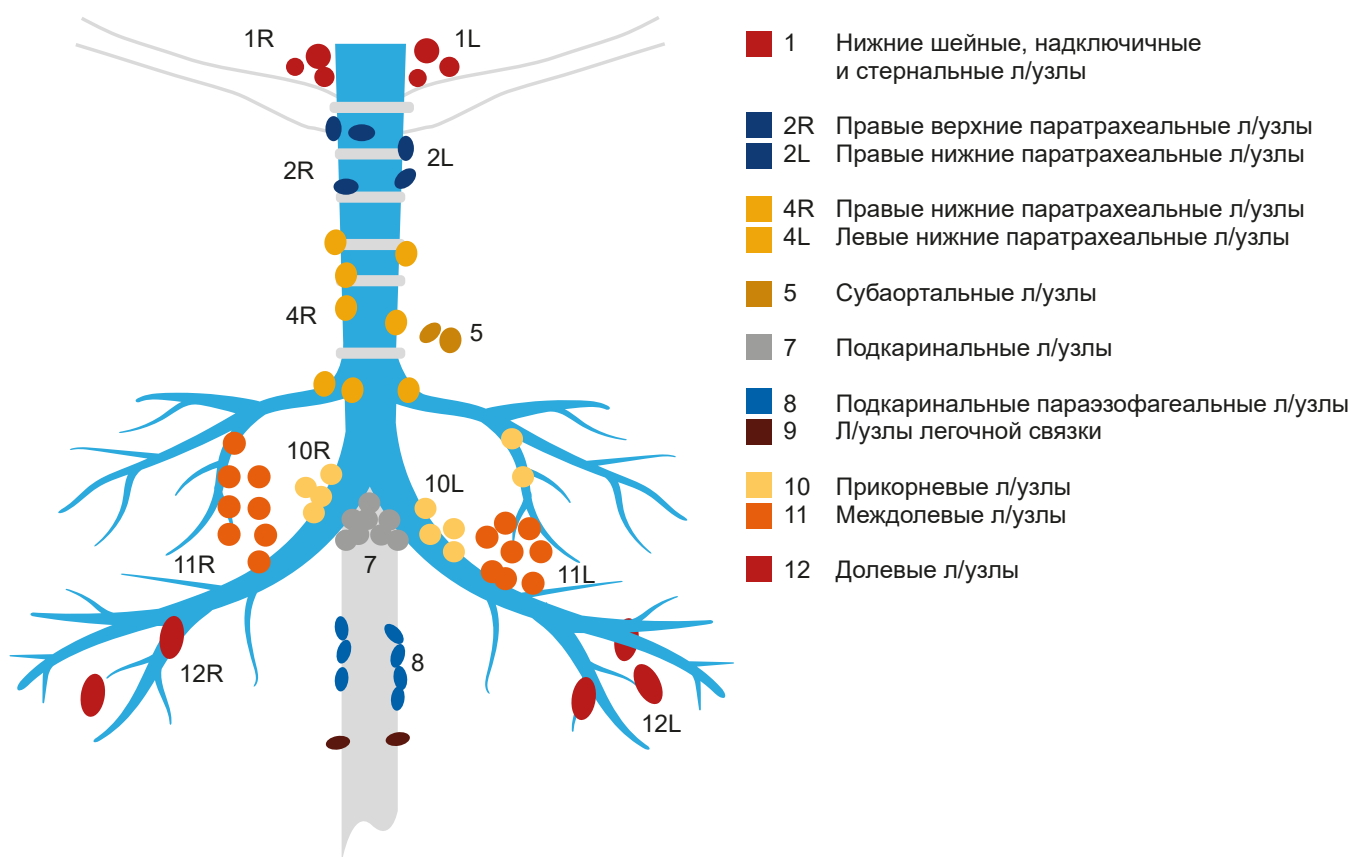
Для первично мультифокальной аденокарциномы легких (где узлы имеют также сходное гистологическое строение), в которой очевидна первичная и независимая природа нескольких очагов, начинающихся со стелющегося паттерна, предлагается выставлять стадию Т по узлу с наибольшим размером, дополнительно маркируя буквой m мультифокальность [3].

В случае нескольких опухолей разного гистологического строения, которые, вероятнее всего, не являются эволюцией одного опухолевого клона, ситуация рассматривается как первично множественные злокачественные опухоли и каждая опухоль стадируется по TNM отдельно.

Стадирование по категории N происходит в зависимости от того, в лимфоузлах какого коллектора находятся метастазы. Метастазы во внутрилёгочных и перибронхиальных лимфоузлах на стороне опухоли (с 14 по 10 группы) повышают стадию N с N0 до N1, метастазы в средостенных ипсилатеральных лимфоузлах (с 9 по 2 группы) – до N2, а в контралатеральных лимфоузлах 2-14 групп и в надключичных лимфоузлах – до N3 [3].

Ниже на рисунке представлена локализация лимфатических узлов средостения (рис. 1).

Лимфатические узлы средостения (рис.1).



Стоит также отметить, что поражение возвратного гортанного нерва, верхней полой вены, а также трахеи и пищевода считается стадией T4, однако, если эти структуры вовлечены в опухолевый процесс в результате распространения его из метастаза в ипсилатеральном лимфоузле, то это лишь повышает стадию N (до N2) [2].

В 8 редакции TNM нет изменений относительно 7-й по категории N. Тем не менее, международной ассоциацией по изучению рака лёгкого предлагается подразделять стадию N на подстадии в зависимости от количества поражённых лимфоузлов и от того, поражён один коллектор или несколько коллекторов сразу (для N2 и N3). Авторы получили корреляцию с выживаемостью в выделенных группах, однако такой подход является довольно трудоёмким, что обусловлено, главным образом, сложностью достоверного подсчёта лимфоузлов в торакальной локализации, в связи с особенностями их диссекции и в случае непосредственного распространения центральных опухолей на лимфоузлы с образованием крупных конгломератов неправильной формы.

Стадия M определяется наличием метастазов за пределами регионарных лимфатических узлов. Пациенты с единичными экстраторакальными метастазами имеют лучшую выживаемость, чем пациенты с множественными (11,4 месяца против 6,3 месяца). В связи с этим, первый вариант соответствует стадии M1b, а второй - M1c (M1a – внутриторакальные метастазы и/или плевральный либо перикардиальный канцероматоз). Это помогает определить группу пациентов, для которых окажется целесообразной агрессивная местная терапия, в дополнение к системному лечению [2,3].

Список литературы:

1. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P. Burke, eds. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Lyon, France: IARC. 2015.
2. <https://voices.uchicago.edu/grosspathology/thoracic/lung-resection-for-tumor/>
3. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. Quant Imaging Med Surg. 2018;8(7):709-718. doi:10.21037/qims.2018.08.02.
4. Клинические рекомендации **Злокачественное новообразование бронхов и легкого**. Разработчик клинической рекомендации Ассоциация онкологов России Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2021 г