

Высокодифференцированная аденокарцинома легкого. Диагностика и прогнозирование течения заболевания на основании рентгеноморфологического сопоставления

Н.В. Мосина^{1,3}, П.В. Гаврилов¹, И.Ю. Прохоров², И.В. Мосин²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Well-differentiated lung adenocarcinoma. Diagnostic and prognosis of the course disease based on x-ray morphological comparison

N. Mosina^{1,3}, P. Gavrilov¹, I. Prokhorov², I. Mosin²

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology)

³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2019 г.

Резюме

Проанализированы результаты компьютерной томографии и результаты хирургического лечения 68 больных с различными формами высокодифференцированной аденокарциномы легкого. Выделены три рентгенологические формы аденокарциномы: симптом «матового стекла», солидная и субсолидная форма, которые сопоставлены с послеоперационным гистологическим материалом. Стелющийся, неинвазивный рост характерен при симптоме «матового стекла». При солидной и субсолидной форме опухоли превалирует муцинозный подтип с инвазивным ростом. Регионарное метастазирование зависит от размера, степени дифференцировки и подтипа аденокарциномы. У пациентов 1-й группы (образование по типу «матового стекла») ни в одном случае не выявлено прогрессирования

заболевания в отдаленном периоде. Пятилетний безрецидивный период после хирургического лечения при солидной и субсолидной форме с муцинозным подтипом составил 67%. Наиболее важный фактор риска рецидива заболевания в послеоперационном периоде — наличие лимфогенных метастазов (критерий N) при первичном выявлении. Адювантная химиотерапия или таргетная терапия дают возможность повысить показатели безрецидивной выживаемости при солидной и субсолидной формах аденокарциномы легкого.

Ключевые слова: аденокарцинома, компьютерная томография, симптом «матового стекла», бронхиолоальвеолярный рак, солидная, субсолидная форма, муцинозный, немучинозный подтип, таргетная терапия, резекция легких

Summary

The results of examination and surgical treatment of 68 patients with various types of highly differentiated lung adenocarcinoma were analyzed. Three radiology forms of adenocarcinoma have been identified: a ground glass nodule (GGN), a solid and part-solid, which are compared with a postoperative histological material. So-called "creeping", non-invasive growth is typical of the GGN. The mucinous subtype with invasive growth prevails in solid and part-solid form of the tumor. The regional lymph node metastasis depends on the size, degree of differentiation and subtype of adenocarcinoma. There is no progression of the disease was detected in the long-term period in any case in patients who had the GGO.

The five-year relapse-free period after surgical treatment with a solid and part-solid form with a mucinous subtype was 67%. The most important risk factor for disease recurrence in the postoperative period is the presence of lymphogenous metastases (N stage) upon initial detection. Adjuvant chemotherapy or targeted therapy makes it possible to increase the rates of relapse-free survival in the case of solid and part-solid forms of lung adenocarcinoma.

Keywords: adenocarcinoma, computed tomography, ground glass opacity, bronchioalveolar cancer, mucinous adenocarcinoma, non-mucinous adenocarcinoma, targeted therapy, lung resection

Введение

Рак легкого — наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование, характеризующееся обычно неблагоприятным исходом. Ежегодно в России рак легкого диагностируется более чем у 52 тыс. пациентов. Среди мужчин со злокачественными опухолями данная локализация встречается у 18,9%, а среди женщин — у 3,8%. Средний возраст больных — 65 лет [1].

Высокодифференцированная аденокарцинома, в прошлом бронхиолоальвеолярный рак (БАР), составляет 23% среди немелкоклеточного рака легкого [2]. Обращают на себя внимание более молодой возраст и сравнительно равная частота высококодифференцированной аденокарциномы у мужчин и женщин [3]. Современные методы лечения аденокарциномы зависят от стадии заболевания и молекулярных нарушений в виде обнаружения различных мутаций.

Термин «бронхиолоальвеолярная карцинома» впервые был предложен в 1960 г. для описания периферической высококодифференцированной опухоли легкого, стелющейся поверх альвеол в виде чешуек без нарушения архитектоники легких [4].

Согласно современному определению БАР — это разновидность аденокарциномы легкого, распространяющейся вдоль межальвеолярных перегородок без признаков сосудистой, плевральной и стромальной инвазии. Выделяют три гистологических подтипа БАР: муцинозный (слизеобразующий), немучинозный (не слизеобразующий) и смешанный [5].

Международной ассоциацией по изучению рака легких (IASLC), Американским торакальным обществом (ATS) и Европейским респираторным обществом (ERS) в 2011 г. была разработана новая классификация аденокарцином легких: атипичная аденоматозная гиперплазия, аденокарцинома *in situ* (немучинозная

и муцинозная), минимально инвазивная и инвазивная [6].

В настоящее время рекомендуется термин «бронхиолоальвеолярный рак» не употреблять, а добавлять «прежний БАР» (formerly BAC).

Диагностика аденокарциномы легкого, когда возможно радикальное лечение, затруднительна в связи со стертостью клинических проявлений и неспецифичностью данных объективного обследования. Основными методами диагностики БАР являются компьютерная томография, трансторакальная биопсия легкого (ТБЛ).

Правильная трактовка рентгенологической картины зависит от формы заболевания и распространенности процесса. Выделяют три основных варианта симптоматики: симптом «матового стекла», солидный вариант, представленный участком консолидации, и смешанный тип с поражением участков легочной паренхимы разной плотности [7, 8].

Классически БАР демонстрирует относительно медленный рост и бессимптомное клиническое течение. Однако у ряда больных происходит быстрый рост опухоли с ее консолидацией в течение 2–3 мес. Последние данные свидетельствуют, что заболеваемость БАР возрастает, особенно среди молодых некурящих женщин [3].

В отличие от других форм рака легких, высококодифференцированная аденокарцинома часто проявляется не солитарным очагом, а множественными участками уплотнения паренхимы легких. Такая инфильтративная форма является наиболее типичной для муцинозного типа аденокарциномы.

Рентгенологический симптом «матового стекла», встречающийся при высококодифференцированной аденокарциноме легкого, может быть и при других заболеваниях неопухолевой природы и нередко приводит к ошибочному диагнозу и позднему выявлению рака легкого.

Характерными рентгенологическими признаками узловой солитарной формы аденокарциномы являются тяжесть по направлению к корню легкого и париетальной плевре [9].

Появление вокруг участка центрального уплотнения периферической зоны пониженной прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» (признак хало) свидетельствует о присутствии инвазивного компонента опухоли [10].

До настоящего времени нет стандартов ведения пациентов с ограниченным участком «матового стекла». Так, японское общество по КТ-скринингу считает, что «матовое стекло» диаметром более 10 мм подлежит гистологической верификации, меньшие размеры требуют контроля каждые 6 мес в течение двух лет [11].

Другие авторы полагают, что без клинической симптоматики даже при больших размерах «матового стекла» возможна выжидательная тактика [12].

Чаще всего позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) неинформативна при высококодифференцированной форме аденокарциномы, накопление фармакологического препарата (SUV) незначительное в самой опухоли и в лимфатических узлах [13].

Чрескожная трансторакальная биопсия новообразования легкого может помочь поставить гистологический диагноз на дооперационном этапе [14].

Общепризнанным стандартным методом лечения больных с высококодифференцированной аденокарциномой легкого на ранних стадиях является хирургический [15–18].

Использование методов консервативного противоопухолевого лечения в комбинации с радикальной операцией улучшает отдаленные результаты при местнораспространенных формах заболевания [19–21].

По данным российских и зарубежных ученых показатели пятилетней выживаемости больных НМРЛ после радикального хирургического и комбинированного лечения колеблются при I стадии от 44 до 80%, при II стадии — от 32 до 52% и при III стадии — от 5 до 35% [22]. Значительная разница отдаленных результатов хирургического лечения (даже в пределах одной стадии) обусловлена множеством факторов, влияющих на прогноз.

К основным факторам прогноза относят состояние регионарных лимфатических узлов, морфологическую структуру и биологические свойства опухоли. В последние годы в связи с развитием иммуногистохимического метода и молекулярной генетики несколько изменилась лечебная тактика при высококодифференцированной аденокарциноме легкого. При инвазивной муцинозной аденокарциноме при выявлении драйверных мутаций при II–IV стадии успешно применяется таргетная терапия [23, 24].

В связи с вышеизложенным изучение особенностей рентгенологической диагностики и лечебной тактики высококодифференцированной аденокарциномы легкого представляется актуальным.

Цель работы

Изучение корреляции между рентгенологической семиотикой высококодифференцированных аденокарцином легкого, их морфологическим типом, стадией и отдаленными результатами хирургического лечения.

В зависимости от морфологического подтипа аденокарциномы, степени дифференцировки, распространенности, регионарного метастазирования определить лечебную тактику с учетом проведения адьювантной химиотерапии или таргетной терапии.

Материалы и методы исследования

В исследование включены медицинские данные 68 пациентов, прооперированных по поводу высококодифференцированной аденокарциномы легкого. Всем пациентам выполнена лобэктомия с систематической медиастинальной лимфодиссекцией.

Женщин было 42 (61,8%), мужчин 26 (38,2%). Возраст варьировал от 28 до 74 лет (средний возраст 59 лет). Опухоль локализовалась в правом легком у 41 (60,3%) пациента (верхняя доля — 28, нижняя доля — 9, средняя доля — 4), в левом легком у 27 (39,7%) пациентов (верхняя доля — 18, нижняя доля — 9). Больным выполнялась лобэктомия с систематической медиастинальной лимфодиссекцией.

Больные обследовались по онкологическим стандартам. Всем больным при обследовании выполнялась компьютерная томография грудной клетки (КТ) с внутривенным болюсным контрастированием.

На основании данных КТ грудной клетки пациенты были разделены на три группы: с симптомом «матового стекла» — 27 больных, с солидной формой — 25, с субсолидной формой — 16.

На дооперационном этапе 26 больным выполнена трансторакальная биопсия легкого для подтверждения диагноза опухоли, из них у 5 человек гистологическое исследование оказалось неинформативным.

При подтверждении диагноза аденокарциномы производилось молекулярно-генетическое исследование.

В дальнейшем проведено сравнение формы аденокарциномы и ее подтипа на основании данных КТ с интраоперационным гистологическим материалом.

Изучены отдаленные результаты после хирургического лечения в зависимости от морфологического типа и подтипа аденокарциномы, дифференцировки, размера, стадии и регионарного метастазирования.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с типом рентгенологических изменений, которым проявлялась аденокарцинома, все больные были разделены на три группы. В 1-ю группу (n=27) вошли пациенты, у которых опухоль при КТ проявлялась образованием по типу «матового стекла», во 2-ю группу — пациенты с субсолидными образованиями в легких (n=16), в 3-ю группу (n=25) — больные с солидным типом образований в легких.

По результатам гистологического исследования у 32 (47,1%) пациентов выявлен немучинозный подтип аденокарциномы и у 36 (52,9%) — муцинозный подтип аденокарциномы.

Проанализирована зависимость гистологических подтипов (муцинозный и немучинозный тип) в зависимости от типа рентгенологических изменений (табл. 1).

Таким образом, у пациентов с аденокарциномой при КТ, проявляющейся образованием по типу «матового стекла», во всех случаях определялся более благоприятный гистологический подтип аденокарциномы (немучинозное образование), в то время как при субсолидных образованиях у всех пациентов определялся муцинозный подтип опухоли. Также большинство пациентов с аденокарциномой, проявляющейся солидным типом образования в легком, имели муцинозный подтип опухоли.

Распределение аденокарцином легких по T-критерию при различных рентгенологических типах образований представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при аденокарциноме, проявляющейся на КТ образованием по типу «матового стекла», размеры первичной опухоли не превышали

3,0 см, а у более половины больных 2,0 см, в то время как для образований субсолидного типа более характерно выявление при размерах более 3,0 см. Размеры аденокарцином, визуализируемых как солидные образования, приблизительно поровну распределились между стадией T1 и стадиями T2, 3. Вероятнее всего это связано с большей скоростью деления клеток при муцинозных типах аденокарцином.

Также нами проанализирована выраженность лимфогенного метастазирования согласно данным патоморфологического исследования (критерий N по системе TNM) при аденокарциномах, проявляющихся различными рентгенологическими типами (табл. 3).

Как видно из табл. 3, немучинозные аденокарциномы, проявляющиеся образованием по типу «матового стекла», не метастазировали в лимфатические узлы, а наиболее часто метастазы в лимфатических узлах визуализировались при аденокарциномах, проявляющихся солидными образованиями (60% случаев).

Таким образом, у всех больных с симптомом «матового» стекла» (рис. 1) выявлена стелющаяся, неинвазивная, немучинозная аденокарцинома легкого, G1, без метастазов в регионарные и средостенные лимфатические узлы. По системе TNM: pT1aN0M0 — 16, pT1bN0M0 — 11 больных.

При аденокарциномах, проявляющихся субсолидным образованием (рис. 2), у всех пациентов при гистологическом исследовании была выявлена муцинозная аденокарцинома, из них у 6 — лимфо-периваскулярная инвазия. Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдались у 5 пациентов (31%). По системе TNM: pT2aN0M0 — 7, pT2bN1M0 — 5, pT3N0M0 — 4 больных.

Таблица 1

Гистологический подтип аденокарциномы при различных рентгенологических типах образований в легких, абс. (%)

Рентгенологическая характеристика образования в легком	Немучинозный тип аденокарциномы	Муцинозный тип аденокарциномы
Образование по типу «матового стекла» (n=27)	27 (100)	0
Субсолидное образование (n=16)	0	16 (100)
Солидный тип образования (n=25)	5 (20)	20 (80)

Таблица 2

Распределение аденокарцином легких по критерию T при различных рентгенологических типах образований, абс. (%)

Рентгенологическая характеристика образования в легком	Максимальный размер опухоли (критерий T по системе TNM)				
	T1a	T1b	T2a	T2b	T3
Образование по типу «матового стекла» (n=27)	16 (59,3)	11 (40,7)	0	0	0
Субсолидное образование (n=16)	0	0	7 (43,8)	5 (31,2)	4 (25)
Солидный тип образования (n=25)	10 (40,0)	0	4 (16,0)	7 (28,0)	4 (16,0)

Распространенность лимфогенных метастазов (критерий N по системе TNM), абс. (%)

Рентгенологическая характеристика образования в легком	Распространенность лимфогенных метастазов (критерий N по системе TNM)		
	N0	N1	N2
Образование по типу «матового стекла» (n=27)	27 (100)	0	0
Субсолидное образование (n=16)	11 (68,8)	5 (31,2)	0
Солидный тип образования (n=25)	10 (40)	11 (44)	4 (16)



Рис. 1. Немуцинозная, неинвазивная высокодифференцированная аденокарцинома, визуализирующаяся при компьютерной томографии как образование по типу «матового стекла»



Рис. 3. Муцинозная, инвазивная аденокарцинома легкого, проявляющаяся очагом солидного типа



Рис. 2. Муцинозная, инвазивная высокодифференцированная аденокарцинома, визуализирующаяся при компьютерной томографии как образование субсолидного типа

При солидной форме аденокарциномы легкого (рис. 3) только у 5 пациентов была немучинозная аденокарцинома. У всех больных с муцинозным подтипом опухоли выявлены фокусы лимфо-периваскулярной инвазии или внутрисосудистые эмболы G2-3.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлены в 60% случаев — у 11 пациентов (N1) и у 4 (N2), что составило 60%. По системе TNM: pT1aN0M0 — 10 пациентов, pT2aN1M0 — 4, pT2bN1M0 — 7, pT3N2M0 — 4 больных.

Нами дополнительно изучены отдаленные результаты при аденокарциномах, проявляющихся различными типами образований в легких.

У пациентов 1-й группы (образование по типу «матового стекла») ни в одном случае не выявлено прогрессирования заболевания в отдаленном периоде (срок наблюдения до 5 лет).

В группе больных с образованиями субсолидного типа в отдаленные сроки у 4 (25%) пациентов диагностированы метастазы в легкие. Во всех случаях это были пациенты со стадией N1 (80% впервые выявленных больных с этой стадией) при первичном обнаружении.

Среди пациентов с образованиями солидного типа в течение первого года у 3 из 4 больных с N2 выявлено прогрессирование заболевания: метастаз аденокарциномы в ребро, метастаз в мягкие ткани грудной клетки, метастаз в противоположное легкое.

У 5 из 11 больных с N1 с фокусами лимфо-периваскулярной инвазии и внутрисосудистыми эмболами

в течение двух лет выявлены внутрилегочные метастазы. Пятилетний безрецидивный период составил 55%.

У 7 больных при молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *EGFR*. Эти больные распределены по системе TNM: pT2bN1M0 — 5 человек, pT3N2M0 — 2.

Больным назначен ингибитор тирозинкиназы (гефитиниб) в адьювантном режиме. Прогрессирование заболевания отмечено у 2 больных через 6 мес от начала лечения с T3N2M0.

Пятилетний безрецидивный период после хирургического лечения при солидной и смешанной форме с муцинозным подтипом составил 67%.

Адьювантная химиотерапия с использованием платиносодержащих препаратов при pT2bN1M0 проведена 5 пациентам, при pT3N2M0 — 2 пациентам и при pT3N0M0 — 3 пациентам. Прогрессирование заболевания выявлено у 2 больных с pT3N2M0 и у одного больного с pT3N0M0 в течение первого года.

Заключение

Таким образом, аденокарциномы, проявляющиеся образованием по типу «матового стекла», характеризуются немучинозным подтипом опухоли со

стелющимся ростом, редким лимфогенным метастазированием и более благоприятным течением в плане отдаленного метастазирования.

Для аденокарцином, проявляющихся солидными и субсолидными образованиями, характерно преобладание муцинозного подтипа с большей частотой лимфогенного и отдаленного метастазирования.

Наиболее важный фактор риска рецидива процесса в послеоперационный период — наличие лимфогенных метастазов (критерий N) при первичном выявлении.

Адьювантная химиотерапия или таргетная терапия дают возможность повысить показатели безрецидивной выживаемости при солидной и смешанной форме аденокарциномы легкого.

Всем больным с метастазами в регионарные или корневые лимфатические узлы с лимфо-периваскулярной инвазией, муцинозным подтипом вне зависимости от размеров опухоли при отсутствии драйверных мутаций показана адьювантная химиотерапия.

При солидной и смешанной форме опухоли и муцинозном подтипе, выявленном после трансторакальной биопсии, необходимо выполнить молекулярно-генетическое исследование и при наличии драйверных мутаций проводить таргетную терапию в неоадьювантном режиме с последующей операцией.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М. 2018; 236. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow 2018; 236. (In Russ.).]
2. Read W.L., Page N.C., Tierney R.M. et al. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: Analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 2004; 45: 137–142.
3. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А. Факторы прогноза, результаты хирургического и комбинированного лечения больных с различными морфологическими типами немелкоклеточного рака легкого. *Онкология им. П.А. Герцена* 2013; 2 (3): 11–16. [Kolbanov K.I., Trahtenberg A.H., Frank G.A. Prognostic factors, results of surgical and combined treatment of patients with various morphological types of non-small cell lung cancer. *Onkologiya im. P.A. Gercena* 2013; 2 (3): 11–16. (In Russ.).]
4. Liebow A.A. Bronchiolo-alveolar carcinoma. *Adv. Intern. Med.* 1960; 10: 329–358.
5. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 1999.
6. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi V. et al. IASLC/ATS/ERS. International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 244–285.
7. Travis W.D., Garg K., Franklin W.A. et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3279–3287.
8. Gandara D.R., Aberle D., Lau D. et al. Radiographic imaging of bronchioloalveolar carcinoma: screening, patterns of presentation and response assessment. *Thorac. Oncol.* 2006; 1 (6): 20–26.
9. Lee H.Y., Lee K.S., Han J. et al. Mucinous versus nonmucinous solitary pulmonary nodular bronchioloalveolar carcinoma: CT and FDG PET findings and pathologic comparisons. *Lung Cancer* 2009; 65: 170–175.
10. Travis W.D., Garg K., Franklin W.A. et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3279–3287.
11. The Japanese Society of CT Screening. The management of patients with GGO. 2013 https://www.jscts.org/pdf/guideline/gls3rd_english130621.pdf.
12. Гаврилов П.В., Баулин И.А., Лукина О.В. Стандартизованная интерпретация и контроль выявленных одиночных образований в легких по системе Lung imaging reporting and data system (LUNG-RADS™). *Медицинский альянс* 2017; (3): 17–27. [Gavrilov P.V., Baulin I.A., Lukina O.V. Standardized interpretation and control of identified single lung formations in the lung imaging reporting and data system (LUNG-RADS™). *Medicinskij al'yans* 2017; (3): 17–27 (In Russ.).]
13. Huang T.W., Lin L.F., Hsieh C.M. et al. Positron emission tomography in bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Eur. J. Oncol.* 2012; 38 (12): 1156–1160.
14. Zheng Y.F., Jiang L.M., Mao W.M., Han Z.Q. Percutaneous computed tomography-guided lung biopsy of solitary nodular ground-glass opacity. *Cancer Res. Ther.* 2015; (11): 1473–1482.
15. Rens M.T., Riviere A.B., Elbers H.R., Den Bosch J.M. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary