

ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА БРОНХИОЛОАЛЬВЕОЛЯРНОГО РАКА

Н.Ю. Уразовский, А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк
ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

В обзоре представлен современный взгляд на диагностику бронхиолоальвеолярного рака. Наибольшее внимание уделено компьютерной томографии как одному из важнейших инструментов первичной диагностики. Приведены дифференциальные признаки заболеваний, имеющих сходную рентгенологическую картину.

Ключевые слова: Бронхиолоальвеолярный рак, компьютерная томография, атипичная аденоматозная гиперплазия.

PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRONCHIOLOALVEOLAR CARCINOMA

Urazovsky N.Y., Averyanov A.V., Lesnyak V.N.

The review presents the modern view on bronchioloalveolar carcinoma. The most attention is paid to the CT as one of the most important methods of primary diagnosis. Authors showed distinctive features of diseases that have similar X-ray picture.

Key words: bronchioloalveolar carcinoma, computed tomography, atypical adenomatous hyperplasia.

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР) является редким первичным злокачественных новообразованием легких, на долю которого приходится от 2% до 14% всех первичных форм рака легкого [1-3]. Среди немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) БАР составляет от 3 до 4% [4]. Довольно редкая встречаемость, а также неспецифичность симптомов, большинство из которых имеет место и при других заболеваниях легких неопухоловой природы, определили трудности, с которыми сталкивается практикующий врач при постановке данного диагноза.

Цель настоящего обзора – представить современный взгляд на диагностику и дифференциальную диагностику БАР, опираясь на особенности клинического течения и рентгенологические признаки данной патологии.

БАР впервые описал Malassez [5] в 1876 году как двустороннюю многоузловую форму злокачественной опухоли легких, назвав ее «аденоматозом легких». В 1903 г. В. Шор сделал первое описание БАР в русскоязычной литературе. В этом же году J. Musser [6] обнаружил другую форму БАР и описал ее как диффузный, инфильтративный тип опухоли, вовлекающий одну долю легкого или целиком легкое по типу пневмонии, назвав его диффузным типом рака легкого. Через 50 лет Storey и соавт. опубликовали работу, в которой показали, что наиболее частой формой является периферическая узловатая форма опухоли [7]. В последующем все описания БАР легли в основу трех основных морфологических разновидностей опухоли. Однако, термин «бронхиолоальвео-

лярная карцинома» (англ. ВАС) был впервые предложен Averill Liebow только в 1960 г. для описания периферической высокодифференцированной опухоли легкого, стелющейся по верх альвеол в виде чешуек без нарушения архитектоники легких [8].

Согласно определению ВОЗ (1999 г), БАР – разновидность аденокарциномы легкого, распространяющейся вдоль межальвеолярных перегородок без признаков сосудистой, плевральной и стромальной инвазии [9]. Отличительной особенностью БАР является рост опухолевых клеток одним слоем по стенкам терминальных дыхательных путей и альвеол. Опухоль не образует собственной стромы и использует в качестве последней альвеолярные перегородки [9, 10].

Считается, что БАР возникает из клеток Клара – клеток бронхиолоальвеолярного эпителия, подвергнувшегося мукоидной метаплазии (бокаловидных клеток) и, вероятно, пневмоцитов II типа [11]. Главными особенностями, которые отличают БАР от других форм рака легких, считаются периферическая локализация новообразования, тенденция к формированию множественных узлов в результате мультицентрического роста или диссеминации, возможность вовлечения в процесс всей доли или всего легкого, частое обнаружение фиброзных изменений с формированием рубца в центральных отделах опухолевого узла и редкое метастазирование [12].

БАР у женщин составляет чуть более половины всех случаев, тогда как в структуре НМКРЛ заболеваемость среди женщин не превышает 38%. 1-летняя выживаемость при БАР существенно выше (64,9%), чем при других формах НМКРЛ (37,5%) [13].

По классификации ВОЗ 2004 г. выделяют три гистологических подтипа БАР: муцинозный (слизепроизводящий); немучинозный (неслизепроизводящий) и смешанный – муцинозный и немучинозный. Наиболее часто встречается немучинозный БАР, в 25% – муцинозный, и очень редко – смешанные формы [14].

По данным А.Х. Трахтенберга и В.И. Чиссова в России слизепроизводящий БАР диагностируют в 41-60% наблюдений, неслизепроизводящий – в 21-45%, смешанную форму – в 12-14%, опухоль трудно классифицировать в 7% наблюдений [15].

Морфологические характеристики

Гистологически немучинозный тип опухоли

происходит из клеток Клара или пневмоцитов 2 типа. Опухолевые клетки имеют кубическую или цилиндрическую форму, с гиперхромными центральными или верхушечными расположенными ядрами, гомогенной цитоплазмой. В пневмоцитах 2 типа видны эозинофильные внутриядерные вакуолизированные включения, тогда как выявляемые секреторные гранулы характерны для клеток Клара [23]. Дифференцировка типов клеток не имеет диагностического и прогностического значения. Слизиобразование незначительное или полностью отсутствует, клетки растут в один ряд по стенкам альвеол. Их рост преимущественно бронхиолоальвеолярный, но альвеолярные перегородки обычно утолщены, склерозированы, с лимфоидной инфильтрацией. Иммуногистохимически, немучинозный БАР имеет иммунофенотип, идентичный с аденокарциномой легкого: он экспрессирует цитokerатин СК 7 и тиреоидный фактор транскрипции (ТТФ-1) и не экспрессирует цитokerатин СК20.4 [24, 26].

Высокодифференцированный муцинозный (слизепроизводящий) БАР состоит из одного ряда высоких столбиков клеток с эозинофильной цитоплазмой. Ядро округлое, расположено центрально или базально, митозы выявляют редко. В основе этого подтипа лежат клетки-предшественники бокаловидных клеток, содержащие слизистые секреторные гранулы в верхней части цитоплазмы. Муцин часто содержится не только в клетках, но и в просвете альвеол, иногда происходит разрыв последних с образованием «слизистых озер» [18, 26]. Такие скопления слизи макроскопически имеют вид мелких кист. Растущая часть этого подтипа исключительно бронхиолоальвеолярная. Фиброзную ткань в опухоли обнаруживают редко.

Муцинозный бронхиолоальвеолярный рак обычно экспрессирует оба цитокератина – СК7 и СК20, и не экспрессирует тиреоидный фактор транскрипции ТТФ-1 [24, 25]. Высокоспецифичным и чувствительным маркером метастазов злокачественных опухолей ЖКТ является белок CDX-2. Его используют для дифференциальной диагностики муцинозного бронхиолоальвеолярного рака и метастатических опухолей легкого [27].

Оба подтипа (муцинозный и немучинозный) могут вызывать сопутствующие изменения в альвеолярных перегородках, в виде выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрации, отложения амилоида, костнохрящевой

метаплазии, фиброза [17, 28]. Муцинозный и немучинозный БАР отличаются не только морфологическим строением, но также клиническими проявлениями и прогнозом заболевания. Прогноз при немучинозном БАР существенно лучше, чем при муцинозном.

Радиологическая картина

КТ-симптоматика БАР

КТ-диагностика БАР по праву считается достаточно трудной. Симптоматика во многом зависит от формы заболевания и распространенности процесса.

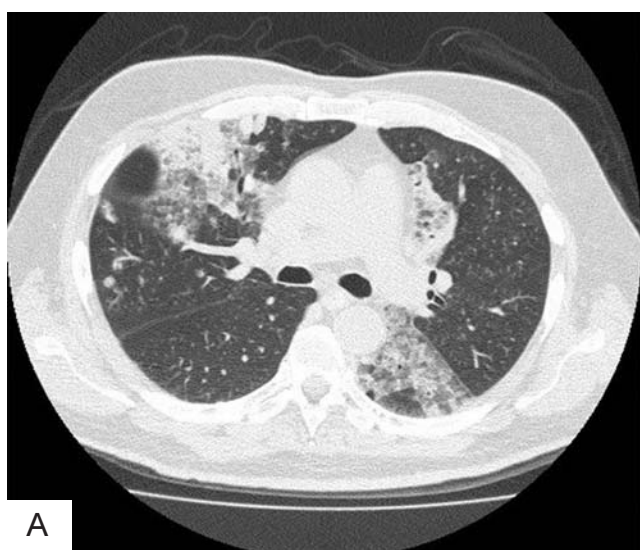
Рентгенологическая картина БАР разнообразна, однако в ней можно выделить 3 основных варианта симптоматики:

1) симптом «матового стекла» или несолидный тип поражения;

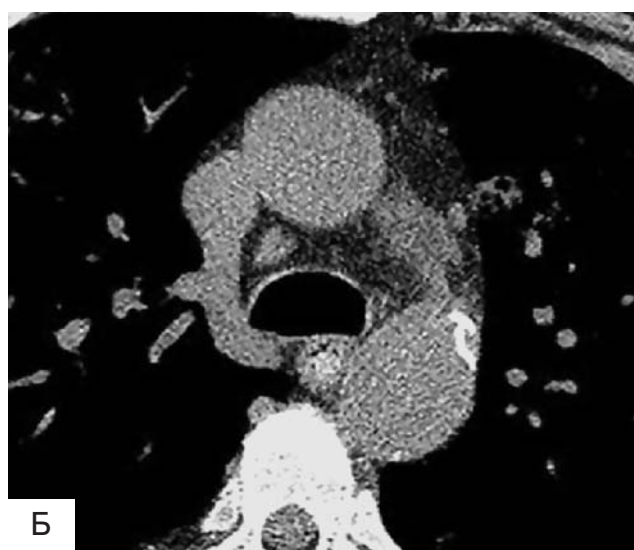
2) смешанный тип с одновременным присутствием зон поражения разной плотности;

3) солидный вариант, представленный только участками (участком) консолидации [16].

В отличие от других форм рака легких, БАР часто проявляется не солитарным очагом, а множественными участками уплотнения паренхимы легких с разными рентгенологическими характеристиками. Инфильтративная форма является наиболее типичной для муцинозного подтипа БАР. Для нее характерны: сливные зоны консолидации, разнообразные по форме и локализации; отмечено тяготение к анатомическим единицам легких (сегментам, субсегментам, доле), с четкими контурами в местах прилегания к плевре междолевых щелей (рис. 1).



А



Б



В

Рис. 1.
БАР. Примеры муцинозного подтипа опухоли.

А) Разнообразные по размерам и локализации зоны консолидации неоднородной плотности за счет своеобразной ячеистой структуры. Отмечается четкость очертаний в месте прилегания к главной междолевой щели слева.

Б) Обширная зона консолидации, занимающая всю нижнюю долю правого легкого, неомогенность структуры обусловлена прежде всего разной степенью наполненности альвеол опухолевой тканью и секретом.

В) Внутригрудная лимфаденопатия.

Изменения объема пораженных участков не происходит, на фоне инфильтрации часто визуализируются воздушные полоски бронхов («воздушная бронхограмма»), в целом картина может напоминать пневмоническую инфильтрацию (рис. 2).

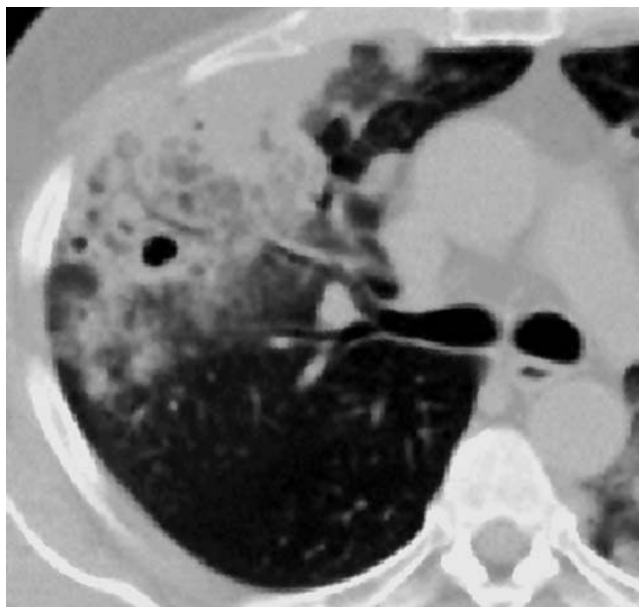


Рис. 2.
БАР. Зона консолидации напоминает по характеристикам воспалительную инфильтрацию, на фоне которой четко контурируются просветы бронхов.

Вместе с тем, характерной особенностью является своеобразная ячеистая структура измененных отделов, отражающая разную степень заполнения альвеол муцином и опухолевой тканью. Пятнистые или мультифокальные зоны «матового стекла» – второй по частоте встречаемости симптом, характеризующий инфильтративную форму заболевания, в части случаев сопровождается наличием умеренно выраженных ретикулярных изменений. Могут встречаться очаговые изменения, размеры очагов весьма вариабельны, расположение чаще всего центрилобулярное. В большинстве случаев инфильтративная форма БАР характеризуется сочетанием приведенных выше симптомов (рис. 3).

Узловая форма проявляется фокусом, имеющим нечеткие, неровные очертания, структура может быть неоднородной за счет отображения воздуха в мелких бронхах. В большинстве случаев картина при изолированной узловой форме БАР неотличима от периферического рака легкого, различие может заключаться в наличии зон матового стекла вокруг опухоле-

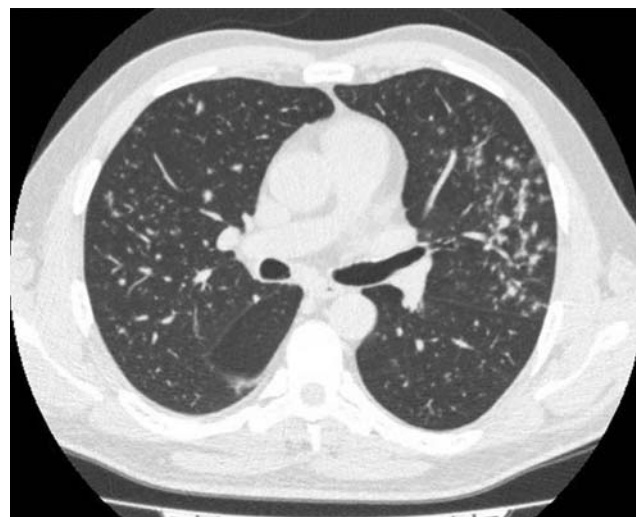


Рис. 3.
БАР. Многочисленные очаги преимущественно центрилобулярной локализации, ретикулярные элементы на фоне умеренного диффузного снижения воздушности по типу «матового стекла».

вого узла в случае БАР. Характерными рентгенологическими признаками узловой солитарной формы БАР являются также тяжесть по направлению к корню легкого и париетальной плевре, а также ячеистость структуры опухолевого узла, на фоне которого могут просматриваться просветы мелких бронхов. При КТ после болюсного усиления выявляют изображение сосудов внутри зоны инфильтрации – «симптом ангиограммы» [17] (рис. 4).

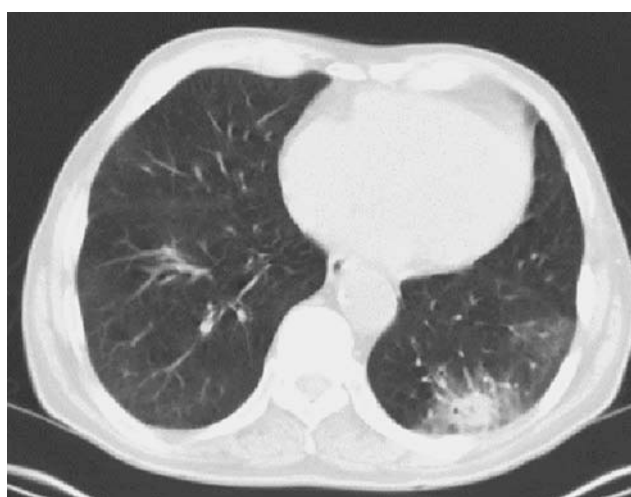


Рис. 4.
Солитарная (узловая) форма БАР. Опухолевый узел, окруженный зоной пониженной воздушности по типу «матового стекла» (признак «хало»). В структуре образования видны воздушные просветы бронхов, по передней поверхности «спикулы», направленные к центральной зоне.

Впрочем, подобные симптомы характерны и для солитарных аденокарцином без признаков

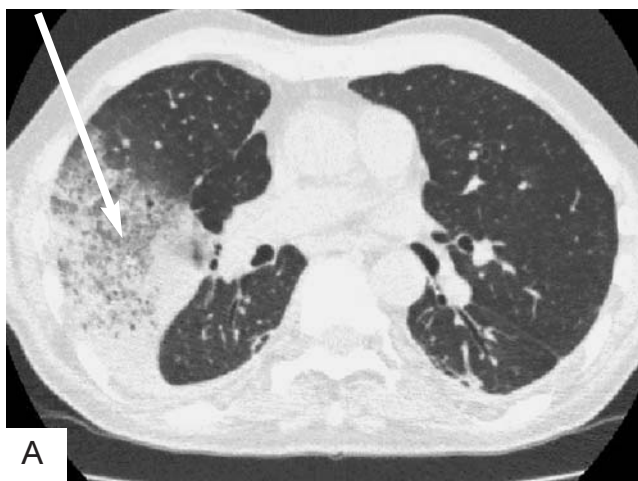
БАР. Необходимо отметить, что каждый гистологический вариант опухоли по-разному проявляется при КТВР.

Так в исследовании Н. Lee et al все пациенты с солитарным немучинозным БАР имели только зоны «матового стекла», в то время как при муцинозном варианте встречались как изолированные участки консолидации, так и их сочетание с «матовым стеклом» [18]. Появление вокруг участка центрального уплотнения периферической зоны пониженной прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» (признак хало), свидетельствует о присутствии инвазивного компонента опухоли [16].

Традиционное представление о злокачественных опухолях легких как неуклонно прогрессирующем процессе, в случае БАР не всегда соответствует действительности. Более чем 10-летнее наблюдение за пациентами с участками «матового стекла» в ткани легких, впоследствии идентифицированных как БАР, показало возможность стабильной КТ картины в течение нескольких лет и даже уменьшение зоны поражения, правда с одновременным уплотнением центральной зоны [19].

Однако рентгенологический паттерн БАР не исчерпывается перечисленными симптомами. D. Patsios и соавт. выделили дополнительные признаки данного заболевания, такие как симптом «воздушного пузырька» – округлый участок просветления в области периферической «матовости», появление псевдополостей (в том числе множественных) в зонах консолидации, симптом «бульжной мостовой» (*crazy paving*), отражающий накопление гликопротеинового секрета в альвеолах и утолщение междольковых перегородок [20] (рис. 5).

Эти признаки, наряду с традиционными ха-



рактеристиками («матовое стекло», «консолидация», смешанный тип) могут быть представлены как единичные находки, так и в комбинации с другими симптомами, что делает рентгенологический диагноз БАР не слишком специфичным, поскольку предполагает широкий дифференциальный круг заболеваний, проявляющихся похожей симптоматикой. В целом, оценивая рентгенологическую и КТ-картину в случаях, подозрительных на наличие одной из форм БАР, следует иметь в виду, что клиническая картина заметно отстает от данных лучевой диагностики, что может явиться дополнительным критерием постановки диагноза.

Дифференциальный диагноз. Участки «матового стекла» менее 10 мм в диаметре чаще всего оказываются атипичной аденоматозной гиперплазией (ААГ) – локализованной умеренно атипичной зоной пролиферации альвеолоцитов II типа или клеток Клара, покрываю-



Рис. 5. Дополнительные КТВР-симптомы БАР. А, Б) Симптом "бульжной мостовой" (*crazy paving*) – длинные стрелки; Б) псевдополости в зонах консолидации – короткие стрелки; В) симптом "воздушного пузырька" – темная стрелка.

щих альвеолярные стенки с возможным распространением на респираторные бронхиолы. Большинство авторов считает ААГ предшественницей аденокарцином. Так, в исследовании Chang Min Park и соавт. из 8 пациентов с ААГ у половины одновременно присутствовал БАР или метастатическая аденокарцинома легких [21]. Дифференцировать БАР и ААГ по КТВР без оценки динамики чрезвычайно трудно.

В пользу БАР говорят большие размеры, расширение зоны поражения в течение периода наблюдения, воздушная бронхограмма в зоне «матового стекла», присутствие участков консолидации. S. Oda и соавт. при сравнительном исследовании КТ пациентов с ААГ и БАР выявили высоко-достоверные различия по двум основным критериям – сферичности зоны матовости, характерной для ААГ, и визуализации просвета бронха в участке «матового стекла», в 7 раз чаще выявляемое при БАР [22].

Считают, что воздушные бронхограммы обусловлены альвеолярным коллапсом или

фиброзированием в зоне опухоли, приводящим к растягиванию стенок бронха. В этом же исследовании было показано, что у 47% пациентов диаметр ААГ составил более 10 мм, в то время как только у 14% больных с БАР этот размер был менее 10 мм.

Тактика ведения пациентов с ограниченным участком «матового стекла» не является окончательно согласованной. Так, японское общество по КТ-скринингу считает, что зоны диаметром более 10 мм подлежат гистологической верификации, тогда как меньшие размеры требуют КТ-контроля каждые 6 месяцев не менее 2-х лет [23]. Мы полагаем, что без клинической симптоматики даже при больших размерах участка «матовости» возможна выжидательная тактика при КТ-контроле каждые 2-3 месяца в течение первого года. Можно также прибегнуть к ПЭТ-исследованию, хотя его ценность в дифференциальном диагнозе опухолей и воспалительных очагов остается сомнительной (рис. 6).

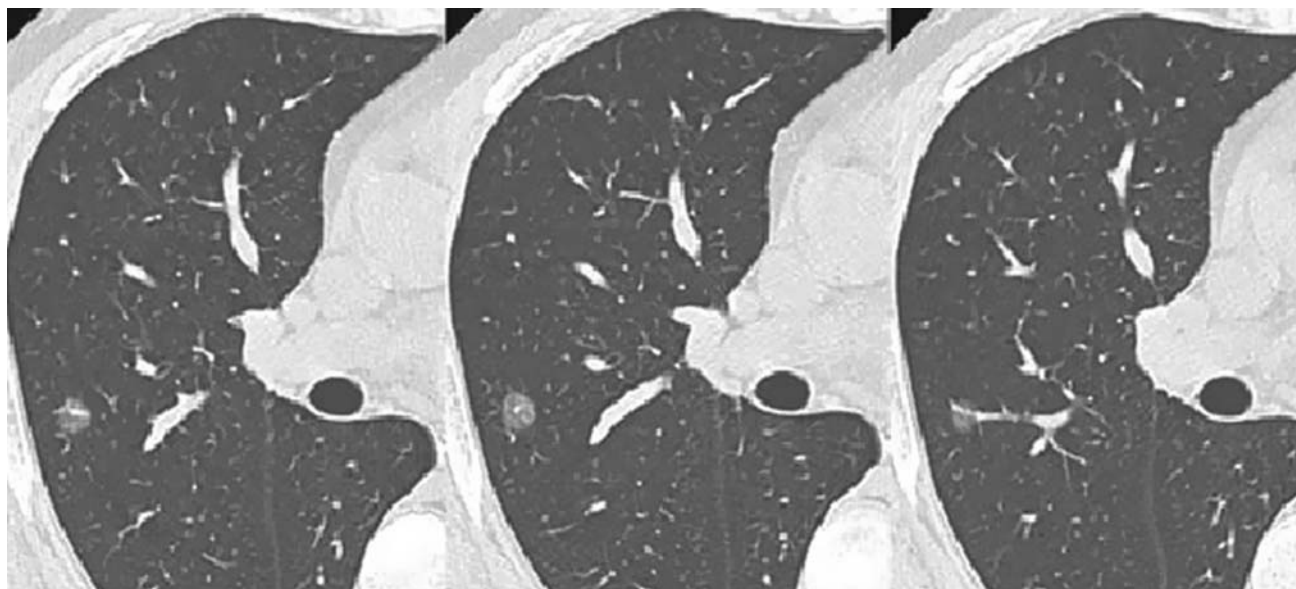


Рис. 6. Динамика КТВР-картины при атипичной аденоматозной гиперплазии.

Другим, рентгенологически сходным с БАР заболеванием является облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией (ОБОП) как воспалительная реакция ткани легких при системных заболеваниях соединительной ткани, трансплантациях органов, лекарственных и иных поражениях, либо как идиопатическое заболевание (криптогенная организующаяся пневмония).

Типичными КТ-признаками ОБОП являются:

односторонние или (чаще) двусторонние зоны неоднородной инфильтрации, обычно располагающиеся субплеврально или перибронхиально, в толщине которых просматриваются просветы бронхов [24]. Характерной является высокая плотность инфильтратов, близкая к плотности печени. При этом, наряду с зонами консолидации могут присутствовать зоны «матового стекла» (рис. 7 А, Б).

В противоположность БАР, для которого

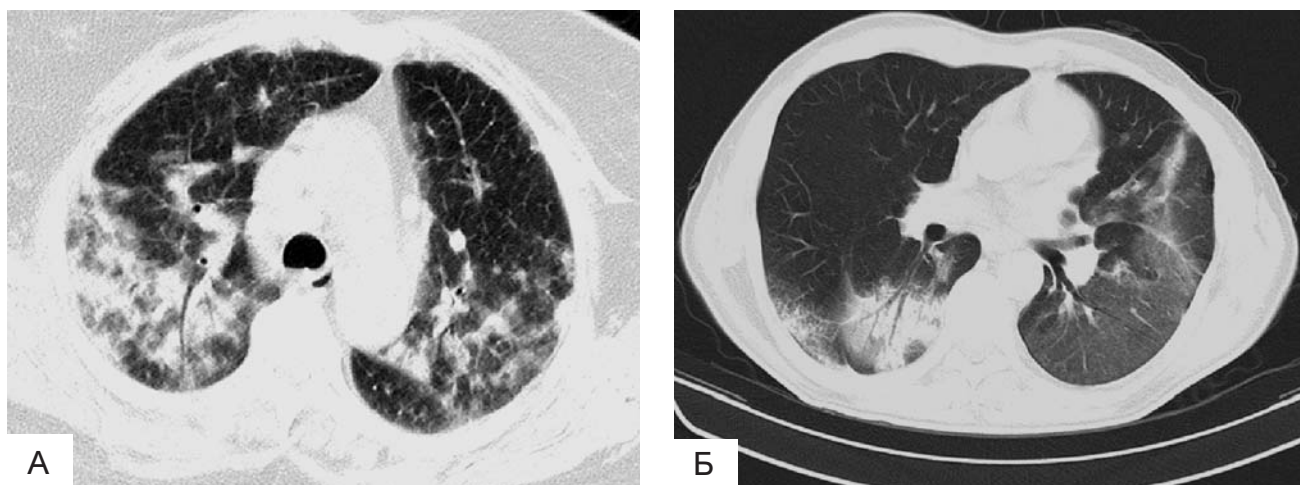


Рис. 7. (А, Б)

Примеры криптогенной организуемой пневмонии. Двусторонние участки консолидации чередуются с зонами матового стекла.

характерен симптом хало, при ОБОП может наблюдаться обратный симптом хало – серповидная зона консолидации вокруг участка «матового стекла» или неизменной легочной ткани (рис. 8).

Для ОБОП типично довольно быстрое (в течение нескольких дней) изменение размеров, конфигурации и плотности инфильтратов под влиянием лечения или самопроизвольно [25]. Наиболее трудно дифференцировать с опухолями легких солитарные формы ОБОП, которые могут протекать бессимптомно или малосимптомно, а по своим рентгенологическим характеристикам напоминать злокачественные новообразования (Рис. 9).

Локализуются изолированные формы ОБОП



Рис. 8.
Обратный симптом хало у пациентки с криптогенной организуемой пневмонией.

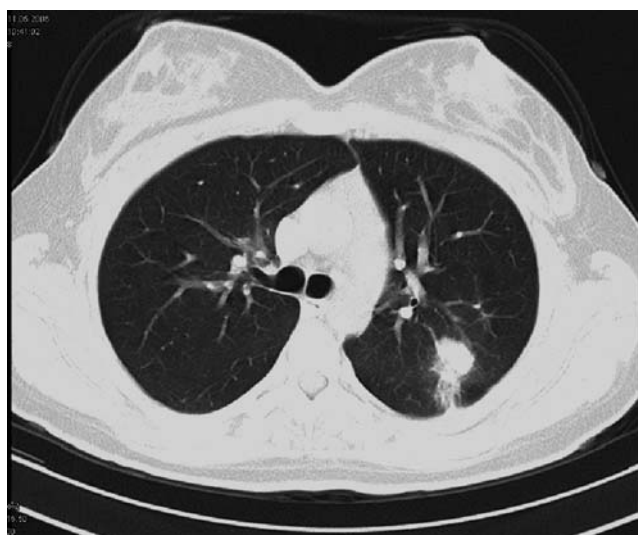
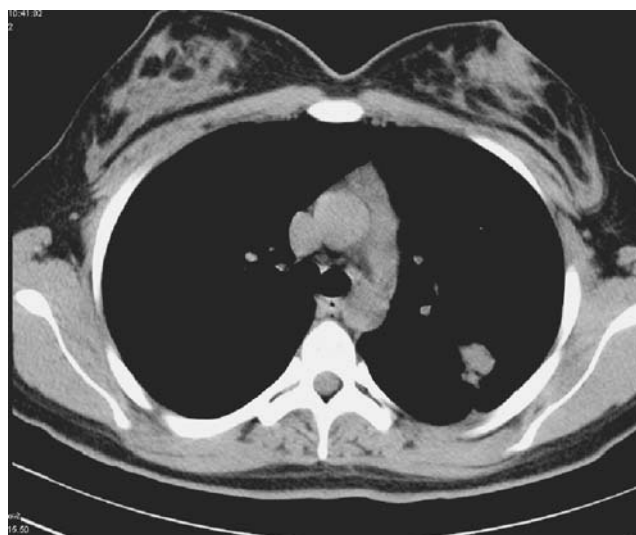


Рис. 9.
Солитарная форма ОБОП у 19-летней пациентки.



чаще всего в верхних долях [24]. Если пациенты не подвергаются биопсии легкого, то доказательством воспалительной природы в таких случаях может явиться положительная динамика под влиянием стероидной терапии.

Иногда БАР приходится дифференцировать не только от ОБОП, но и от других интерстициальных пневмоний (ИП), как инфекционной природы (пневмоцистная, цитомегаловирусная пневмония), так и идиопатических (неспецифическая ИП). Для неспецифической ИП типичными признаками являются ретикулярные изменения, наличие распространенных зон «матового стекла», тракционные бронхоэктазы. При этом очаги консолидации хотя и могут присутствовать, но имеют обычно ограниченные размеры и сочетаются с интерстициальным фиброзом и бронхоэктазами [26].

Гранулематоз Вегенера (ГВ) также может приводить к появлению похожих на БАР симптомов на КТ грудной клетки. Это участки консолидации – как ограниченные, так и достигающие больших размеров (> 10 см в диаметре). Чем больше размер высокоплотной зоны, тем вероятнее появление в ней распада (рис. 10).



Рис. 10. Полостная форма гранулематоза Вегенера у 53 летней больной.

Очень часто консолидированные участки окружены венцом матовости (симптом хало), однако, в отличие от БАР, возможна и противоположная картина, когда «матовое стекло» окружает полоса консолидированной ткани – обратный симптом хало или симптом атоллы [27]. При ГВ часто происходят альвеолярные геморагии, проявляющиеся на КТ как зоны «матового стекла» – от отдельных ограниченных участков до субтотального распространения. В дифференциальной диагностике больше помогают

дополнительные клинические и лабораторные характеристики ГВ. Как правило, поражению легких предшествует резистентный к обычному лечению синусит, изъязвление слизистой полости носа, до 80% пациентов имеют поражение сосудов почек, проявляющееся как минимум микрогематурией [28]. Важный диагностический маркер ГВ – присутствие в сыворотке крови специфических антител к протеиназе-3 и миелопероксидазе цитоплазмы нейтрофилов, которые находят у 90% пациентов [29].

БАР, отличающийся рентгенологическим симптомом «булыжной мостовой», иногда приходится дифференцировать от других заболеваний, проявляющихся тем же паттерном: пневмоцистной пневмонии, альвеолярного протеиноза, застойной сердечной недостаточности.

Пневмоцистная пневмония характеризуется двусторонним поражением в виде участков или обширных зон «матового стекла». Возможно появление ареалов разной плотности, вплоть до консолидации [30]. При хроническом течении в верхних долях могут образоваться мелкие кисты, являющиеся источником пневмоторакса. Довольно часто встречается обратный признак хало [31]. В пользу пневмоцистной пневмонии будет говорить наличие у пациента тяжелого иммунодефицита, лихорадочная реакция, острое или подострое начало заболевания, обнаружение пневмоцист в мокроте или жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Альвеолярный протеиноз проявляется четко отграниченными от здоровой легочной ткани «географическими зонами» с характерным симптомом «булыжной мостовой» (рис. 11).

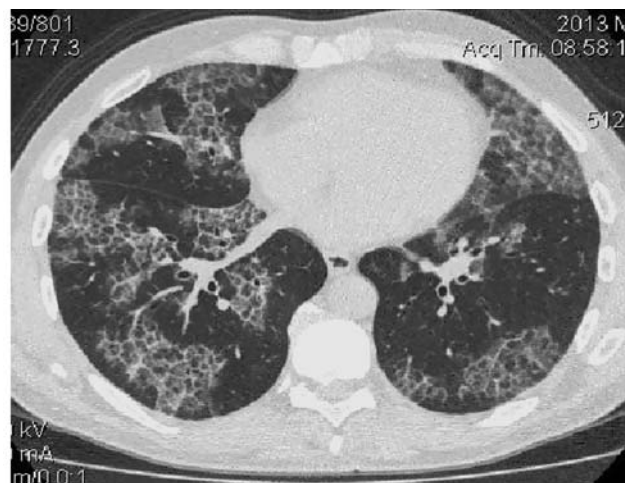


Рис. 11. Двусторонние зоны «булыжной мостовой», напоминающие географическую карту, участки консолидации и матового стекла у пациента с альвеолярным протеинозом.

Таблица

Дифференциальный ряд бронхиоло-альвеолярного рака

	Рентгенологические симптомы	Дополнительные симптомы
Бронхиоло-альвеолярный рак	Двусторонние зоны консолидации, окруженные "матовым стеклом". Симптом "воздушного пузырька", псевдополости, внутригрудная лимфаденопатия	При муцинозной форме может наблюдаться бронхорея. Симптомы интоксикации, кровохарканье.
Атипичная аденоматозная гиперплазия	Локальный сферический участок "матового стекла" до 10 мм в диаметре	Отсутствие клинической симптоматики. Может сочетаться с опухолевым поражением.
Облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией	Как правило, двусторонние субплевральные участки консолидации, меняющие размер и конфигурацию, граничащие с зонами "матового стекла". Обратный признак хало.	Подострое начало, лихорадка, интоксикационный синдром, напоминающие бактериальную пневмонию. Эффект от стероидной терапии. Может развиваться на фоне хронических аутоиммунных заболеваний или как лекарственная болезнь.
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Ретикулярные изменения, "матовое стекло", интерстициальный фиброз, бронхоэктазы. Зоны консолидации ограниченные. При длительном течении – "сотовое легкое"	Чаще развивается у пациентов с системными заболеваниями, некурящих женщин среднего возраста
Пневмоцистная пневмония	Двусторонние сливающиеся очаги "матового стекла", преимущественно в верхних отделах легких. Участки неравномерной консолидации могут появляться при диффузном поражении. Обратный признак хало. Возможен симптом "бульжной мостовой"	Возникает у больных с тяжелым иммунодефицитом (СПИД, прием цитостатиков), лихорадка, лимфопения в анализах крови
Гранулематоз Вегенера	Субплевральные зоны консолидации разных размеров, нередко с участками распада в крупных узлах. Симптом хало или обратного хало (симптом атоллы). Линейные рубцы. Возможен плевральный выпот.	Как правило, сочетается с поражением верхних дыхательных путей (синусит и др.) и почек.
Хроническая эозинофильная пневмония	Обширные зоны субплевральной консолидации, преимущественно в верхних долях. "Матовое стекло" выражено слабо. Миграция инфильтратов.	Эозинофилия периферической крови и БАЛ. Быстрый ответ на системные стероиды. Бронхиальная астма.
Альвеолярный протеиноз	Четко отграниченные "географические" зоны матового стекла, утолщенные междольковые перегородки, создающие картину "бульжной мостовой"	Чаще – курящие мужчины среднего возраста. При БАЛ – мутная жидкость, содержащая большое количество белка, дающая белый осадок при отстаивании.

Важно, что при АП практически не встречается лимфаденопатия, признак хало и симптом «воздушного пузырька». Консолидация может иметь место в далеко зашедших случаях заболевания [32].

Хронический застой крови в легких может приводить к развитию неравномерного интерстициального отека, утолщению междолько-

вых перегородок, что проявляется появлением зон «матового стекла» и иногда «бульжной мостовой».

Обычно у таких пациентов имеются другие проявления сердечной недостаточности, а КТ картина быстро меняется под влиянием мочегонной терапии или неинвазивной вентиляции легких.

Новая классификация

В последнее десятилетие, в условиях развития молекулярной патологии и генетики рака легкого, успешного применения таргетной терапии при аденокарциномах легкого, изменились требования к диагностическому процессу, построенному в соответствии с ныне действующей ВОЗ-классификацией, основанной главным образом на стандартном морфологическом методе [14]. Появилась необходимость в мультидисциплинарном диагностическом подходе, интеграции результатов морфологического, клинического, рентгенологического и молекулярно-генетического методов исследования с целью выявления особенностей аденокарциномы, определения прогностических и предиктивных факторов, терапевтических мишеней. Стало очевидным, что ныне действующая ВОЗ-классификация нуждается в пересмотре и усовершенствовании, терминология и диагностические критерии аденокарциномы – в стандартизации.

Усилиями экспертов Международной Ассоциации по изучению рака легких [IASLC], Американского Торакального Общества [ATS] и Европейского Респираторного Общества [ERS] была разработана новая классификация аденокарцином легкого [33]. Классификация названа международной мультидисциплинарной. В отличие от других классификаций, впервые разработаны диагностические критерии и терминология для анализа удаленной опухоли, биопсийного и цитологического материала. Реклассифицирована группа аденокарцином, прежде объединенная термином «бронхиолоальвеолярный рак» (БАР). Рекомендуются этот термин не употреблять, а к новым названиям отдельных опухолей, входивших в его состав, добавлять «прежний БАР» ("formerly BAC").

Согласно новой классификации, выделены следующие виды аденокарцином, ранее определенные как БАР:

1) Аденокарцинома *in situ* (прежний БАР) – второе после атипичной аденоматозной (альвеолярной) гиперплазии преинвазивное состояние – солитарная периферическая опухоль размерами ≤ 3 мм, обычно – немучинозная, редко – муцинозная или смешанная. Прогностически благоприятный вариант;

2) Минимально-инвазивная аденокарцинома (прежний БАР). Сходна с аденокарциномой *in situ*, включая размеры, отличается на-

личием стромальной инвазии (длина инвазивного участка ≤ 5 мм), отсутствием сосудистой и плевральной инвазии, некрозов. Обычно – немучинозная, редко – муцинозная или смешанная. Прогностически благоприятный вариант;

3) Инвазивная аденокарцинома с преобладанием чешуйчатого субтипа (прежний БАР) – от минимально-инвазивной аденокарциномы отличается наличием не только стромальной, но также сосудистой и плевральной инвазии (длина инвазивного участка > 5 мм), некрозов;

4) Инвазивная муцинозная аденокарцинома (прежний муцинозный БАР), которая состоит из бокаловидных или призматических клеток с обильным внутриклеточным слизеобразованием. Прогностически неблагоприятный тип аденокарциномы.

В условиях потенциальной таргетной терапии задачей морфолога является дифференциальная диагностика между аденокарциномой и плоскоклеточным раком. При наличии в опухоли морфологических признаков железистой, плоскоклеточной, нейроэндокринной дифференцировки ставят соответствующий конкретный диагноз. Гетерогенность рака легкого, низкая степень дифференцировки, артефакты делают невозможным определенный диагноз. Морфологическое заключение сводится к термину «немелкоклеточный рак».

От 20 до 30% пациентов с немелкоклеточным раком легкого имеют стадию заболевания I–IIIA, а значит, могут быть подвергнуты хирургическому лечению. Многочисленные исследования подтверждают тот факт, что пациенты с небольшими солитарными периферическими аденокарциномами, характеризующимися исключительно поверхностным неинвазивным ростом, потенциально имеют 100% 5-летнюю выживаемость при соответствующем хирургическом лечении [34–37]. Также имеют высокую выживаемость пациенты с небольшими периферическими минимально инвазивными аденокарциномами и инвазивными аденокарциномами с преобладанием чешуйчатого субтипа (прежний БАР) [38, 39].

Международная ассоциация по изучению рака легкого продемонстрировала 5-летнюю выживаемость у 73% при IA, 58% – при IB, 46% – при IIA, 36% – при IIB, 24% – при IIIA, и 9% – при IIIB стадиях заболевания. [40, 41].

Подводя итоги, авторы хотели бы подчеркнуть, что бронхиолоальвеолярный рак – многоликое заболевание, дифференциальный диагноз которого требует от врача знаний не

только в области торакальной онкологии, но и широкого профессионального кругозора, включающего аспекты рентгенологии и респираторной медицины.

Литература

1. Regnard, JF, Santelmo, N, Romdhani, N, et al. Bronchioloalveolar lung carcinoma: results of surgical treatment and prognostic factors. *Chest* 1998;114: 45-50.
2. Bonomo, L, Storto, ML, Ciccotosto, C, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Eur Radiol* 1998; 8: 996-1001.
3. Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Кузьмин И.В. Аденокарциномы. Онкоморфология легких. М., 1994; С. 52-62.
4. Read WL, Page NC, Tierney RM, et al. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: Analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 2004; 45:137-142.
5. Malassez L. Examen histologique d'un cas de cancer encephaloide du poumon (epithelioma). *Arch Physiol Norm Pathol* 1876; 3: 353-372.
6. Musser JH. Primary cancer of the lung. *Univ Penn Bull* 1903;16: 289-296.
7. Storey CF, Knudtson KP, Lawrence BJ. Bronchiolar (alveolar. cell) carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1953; 26: 331-406.
8. Liebow AA. Bronchiolo-alveolar carcinoma. *Adv Intern Med.* 1960;10:329-58
9. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours.* 3-rd Ed. Geneva: World Health Organization, 1999.
10. Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinomas. *Pathol Annu* 1988; 23: 2: 361-94.
11. Галил-Оглы Г.А., Харченко В.П., Гуревич Л.А., Бершанская А.М. Бронхиолоальвеолярный рак легкого. *Арх пат* 1995; 5: 64-70.
12. Barclay J.E., Green M.R. Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Pathol* 1996; 14: 8: 2377-86.
13. Read WL, Page NC, Tierney RM, et al. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: Analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 2004; 45:137-142.
14. Travis WD, Muller-Hermelink H-K, Harris CC, Brambilla E. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon, France: IARC Press; 2004. World Health Organization Classification of Tumours.
15. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М., 2000. 600 с.
16. Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Evolving concepts in the pathology and computed tomography imaging of lung adenocarcinoma and bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3279-87.
17. Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. СПб., 2001.
18. Lee HY, Lee KS, 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.
19. Min JH, Lee HY, Lee KS, et al. Stepwise evolution from a focal pure pulmonary ground-glass opacity nodule into an invasive lung adenocarcinoma: an observation for more than 10 years. *Lung Cancer.* 2010; 69: 123-6.
20. Patsios D, Roberts HC, Paul NS, et al. Pictorial review of the many faces of bronchioloalveolar cell carcinoma. *Br J Radiol.* 2007 Dec; 80(960): 1015-23.
21. Park CM, Goo JM, Lee HJ. CT findings of atypical adenomatous hyperplasia in the lung. *Korean J Radiol.* 2006 Apr-Jun;7(2):80-6.
22. Oda S, Awai K, Liu D, et al. Ground-glass opacities on thin-section helical CT: differentiation between bronchioloalveolar carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia. *Am J Roentgenol.* 2008 May; 190(5): 1363-8.
23. The Japanese Society of CT Screening. The management of patients with GGO. <http://www.jscts.org/jp/guideline>
24. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 Oct; 33(5): 462-75.
25. Maldonado F, Daniels CE, Hoffman EA. Focal organizing pneumonia on surgical lung biopsy: causes, clinicoradiologic features, and outcomes. *Chest* 2007 Nov; 132(5): 1579-83.
26. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics.* 2009; 29: 73-87.

27. Martinez F, Chung JH, Digumarthy SR, et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2012 Jan-Feb;32(1):51-69.
28. Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *Am J Roentgenol* 2009;192(3): 676-682.
29. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36 (3):491-506.
30. Kuhlman JE. Imaging pulmonary disease in AIDS: state of the art. *Eur Radiol* 1999;9(3):395-408.
31. Marchiori E, Zanetti G, Escuissato DL, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012 May;141(5):1260-6.
32. Ishii H, Trapnell B, Tazawa R, et al. Comparative Study of High-Resolution CT Findings Between Autoimmune and Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis. *CHEST* 2009; 136(5):1348-55.
33. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 244-285.
34. Watanabe S, Watanabe T, Arai K, et al. Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1071-1075.
35. Sakurai H, Dobashi Y, Mizutani E, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung 3 centimeters or less in diameter: a prognostic assessment. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1728 -1733.
36. Vazquez M, Carter D, Brambilla E, et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer* 2009; 64: 148-154.
37. Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, et al. Early results of a prospective study of limited resection for bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001;71:971-974.
38. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 462-469.
39. Yim J, Zhu LC, Chiriboga L, et al. Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2007; 20: 233-241.
40. Goldstraw P. IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology. Orange Park, FL: International Association for the Study of Lung Cancer, Editorial Rx Press, 2009.
41. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706 -714.

Информация об авторах:

Уразовский Николай Юрьевич – заведующий отделением торакальной хирургии ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
Тел.: +7 (495) 396-50-04

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель генерального директора по научной работе и медицинским технологиям
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., Тел.: +7 (495) 395-0511; e-mail: averyanovav@mail.ru

Лесняк Виктор Николаевич – заведующий отделением рентгенологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
Тел.: +7 (495) 395 63 91