

УДК 616.24-006

Севергина Л.О.\*,  
 Бырса О.С.\*\*,  
 Кондратюк М.Р.\*\*\*



Л.О. Севергина



О.С. Бырса



М.Р. Кондратюк

## Молекулярно-генетические основы развития и особенности диагностики мелкоклеточного рака лёгкого

\*Севергина Любовь Олеговна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2422-3463>

E-mail: lyubov-o-severgina@j-spacetime.com; losevergina@gmail.com

\*\*Бырса Оксана Сергеевна, студентка 3 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8398-9269>

E-mail: oksana-s-byrsa@j-spacetime.com; ksuha5997@gmail.com

\*\*\*Кондратюк Михаил Родионович, студент 3 курса лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8880-1464>

E-mail: mikhail-r-kondratyuk@j-spacetime.com; admiral362@gmail.com

Обращение к проблеме онкогенеза мелкоклеточного рака лёгкого в значительной мере продиктовано необходимостью классификации по общепринятой в онкологии системе, что позволило бы расширить спектр проводимых диагностических мероприятий и предоставить возможность применения радикального лечения. В статье рассматриваются как собственно молекулярно-генетические и клинические, так и социальные аспекты канцерогенеза.

**Ключевые слова:** мелкоклеточный рак лёгкого; канцерогенез; механизмы развития; генетические нарушения; особенности диагностики.

Согласно мировой статистике (данные на 2012 г.), смертность от рака лёгкого находится на 3 месте по числу всех смертей от рака. При этом мелкоклеточный рак лёгкого (МКРЛ) является наиболее агрессивным его подтипом, со *средней выживаемостью за 5 лет менее 18%*<sup>1</sup>. МКРЛ представляет собой быстрорастущую опухоль нейроэндокринного происхождения, склонную к раннему и обширному метастазированию в отдалённые участки тела, частота развития которой составляет около 15% всех случаев рака лёгких<sup>2</sup>. Считается, что МКРЛ – это небольшая по размерам первичная опухоль, поэтому для его лечения используются в основном консервативные методы. Однако в настоящее время формируется убежденность в необходимости классификации данной формы рака по системе TNM, общепринятой среди онкологов, что позволит расширить спектр проводимых диагностических мероприятий и даст возможность применять радикальное лечение<sup>3</sup>.

Главным провоцирующим фактором для развития данной опухоли считается курение<sup>4</sup>, поскольку

<sup>1</sup> Semenova E.A., Nagel R., Berns A. "Origins, Genetic Landscape, and Emerging Therapies of Small Cell Lung Cancer. Review." *Genes Dev.* 29.14 (2015): 1447–1462. DOI: 10.1101/gad.263145.115.

<sup>2</sup> Horn L., Reck M., Spigel D.R. "The Future of Immunotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer." *The Oncologist* 21.8 (2016): 910–921. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0523.

<sup>3</sup> Моисеев П.И. Клинико-рентгенологические особенности мелкоклеточного рака легких // *Новости лучевой диагностики.* 2011. № 1–2. С. 16–19.

<sup>4</sup> Tavares e Castro A., Clemente J., Carvalho L., Freitas S., Cemlyn-Jones J. "Small-cell Lung Cancer in Never-Smokers: A Case Series." *Lung Cancer* 93 (2016): 82–87. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.006.

среди более чем 3 тысяч идентифицированных компонентов смолы табачного дыма присутствуют вещества с доказанной канцерогенной или коканцерогенной активностью, до 85–90% которых оседают в дыхательных путях курильщиков<sup>1</sup>. Соответственно, чем дольше человек курит, тем у него выше вероятность развития рака лёгкого, и, напротив, после прекращения табакокурения эта вероятность постепенно уменьшается, так как поврежденные структуры лёгких со временем восстанавливаются. Большое негативное значение имеет и так называемое *пассивное курение*. Доказано, что при пассивном курении человек вдыхает те же вещества, что и при активном (Международное агентство по изучению рака ВОЗ, 2004 г.). Процесс формирования лёгочной ткани полностью завершается примерно к 18 годам, поэтому воздействие химических и физических канцерогенов проявляет себя наиболее агрессивно в молодом возрасте. Опасно как раннее начало активного курения – в подростковом возрасте, так и совместное проживание с курящими родителями малолетних детей, когда происходит практически постоянное вдыхание компонентов табачного дыма. Учитывая неблагоприятную ситуацию с курением в нашей стране, в июне 2013 г. после продолжительных дискуссий был принят Федеральный закон №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Главными целями данного закона является охрана здоровья некурящих граждан от вредного действия табачного дыма, то есть, минимизация пассивного курения, а также четкое регламентирование распространения табачной продукции, что позволило снизить количество активных курильщиков.

### Молекулярно-генетические основы развития МКРЛ

Лёгкие человека состоят из нескольких типов клеток, образующихся из ранних эмбриональных зачатков. Морфогенез лёгких, а также повреждение и репарация лёгкого, жёстко контролируется сетью сигнальных путей с ключевыми факторами транскрипции<sup>2</sup>.

Основным моментом патогенеза рака лёгкого является повреждение генома эпителиальной клетки. При этом происходят хромосомные aberrации и мутации генов, их накопление в геноме, но большинство из них не строго специфичны для рака лёгкого. Для МКРЛ наиболее типична делеция в коротком плече 3 хромосомы небольшой области – 3p14-23. Для обнаружения индукторов роста опухоли использовали такие методы как кариотипирование и сравнительная геномная гибридизация, которые дали четкое понимание хромосомных нарушений в этом типе опухолей. Эти исследования показали почти равномерное поражение всех крупных регионов хромосомы 3p. Предположительно, именно эта хромосома содержит важные супрессоры опухолевого роста<sup>3</sup>. Хотя многие гены в этой области, действительно, могут быть опухоль-подавляющими, гены FHIT (делеция 3p14), RBO1, и RASSF1, вероятно, являются основными супрессорами опухолевого роста в лёгких. Однако, доказательства их прямого участия в развитии рака лёгкого являются в настоящее время дискутабельными.

Наиболее яркие изменения нашли в результате мутаций и, как следствие, потери функции супрессоров опухолевого роста генов *TP53* и *RB1*. Частота TP53 мутаций в МКРЛ находится в пределах между 75% и 90%, указывая, что мутация именно этого гена, вероятно, является иницирующим событием в развитии МКРЛ. Белок p53 обычно активируется, когда клетки сталкиваются с повреждениями ДНК или гипоксией. Он выполняет важную роль в поддержании целостности генома путем ингибирования клеточного цикла или активации апоптоза<sup>4</sup>. Потеря функционального белка p53 является основой для геномной нестабильности, которая может стать «плацдармом» для дальнейшего накопления мутаций.

В недавнем исследовании, в котором были секвенированы 110 образцов МКРЛ, обнаружили в значительной доле случаев ранее неизвестные геномные перестройки в другом гене — TP73, члена семьи TP53. В частности, эти геномные изменения составляли исключение экзонов 2 и 3 в TP73<sup>5</sup>. Данные этого исследования показывают, что семейство генов p53 принимает более широкое участие в онкогенезе МКРЛ.

Еще одним супрессором опухолевого роста является ген ретинобластомы (RB1)<sup>6</sup>. RB1 (делеция 13q14) был впервые выявлен в качестве опухолевого супрессора ретинобластомы, а также был найден в нейроэндокринной карциноме предстательной железы. Что касается его функций, то RB1 белок играет центральную роль в регуляции деления клеток (клеточного цикла), где он подавляет переход клеток из G1 к S фазе митоза. Кроме того, RB1 также играет роль в регуляции дифференцировки, а мутантные

<sup>1</sup> Дюбкова Т.П. Химический состав табачного дыма: токсические и канцерогенные эффекты на организм человека // Медицинская панорама. 2008. № 9. С. 34–39.

<sup>2</sup> Zhu Y., Li Y., Jun Wei J.W., Liu X. "The Role of Sox Genes in Lung Morphogenesis and Cancer." *Int. J. Mol. Sci.* 13.12 (2012): 15767–15683. DOI: 10.3390/ijms131215767.

<sup>3</sup> Semenova E.A., Nagel R., Berns A. *Op. cit.*

<sup>4</sup> *Ibid.*

<sup>5</sup> *Ibid.*

<sup>6</sup> *Ibid.*

его формы, которые не ингибируют клеточный цикл, могут по-прежнему содействовать клеточной дифференцировке. Недавно было показано, что RB1 существенно подавляет способность к плюрипотентности соматических клеток, а добавление гена *sox2* увеличивает частоту развития МКРЛ в 27% случаев<sup>1</sup>. Следовательно, потеря RB1 делает клетки более склонными к перепрограммированию.

Транскрипционная амплификация или *up*-регулирование некоторых из MYC протоонкогенов – MYC-*N*, или MYC-*L* – была определена в 20%–30%<sup>2</sup>. В этом семействе белков транскрипционных активаторов может возникнуть экспрессия широкого спектра генов, которые способствуют прогрессии клеточного цикла. Точный механизм MYC-опосредованной трансформации в клетках МКРЛ пока не вполне понятен<sup>3</sup>. Предположительно, MYC играет роль в контроле плюрипотентности, самообновления и эпителиально-мезенхимального перехода – наиболее значимых процессов клеточных трансформаций.

Несколько исследований показали, что *up*-регуляция сигнальных белков-ингибиторов апоптоза также нашла место в развитии МКРЛ. В частности, экспрессия антиапоптотических белков BCL2 была обнаружена в 75%–90% в случаях МКРЛ, тогда как он присутствовал только в 10%–30% всех случаев рака лёгких<sup>4</sup>. Если активация генов MYC ассоциируется с увеличением частоты апоптоза, то регуляция BCL2 убирает этот эффект. Интересно, что BCL2 транскрипционно регулируется p53, и потеря этого супрессора опухолевого роста может быть одной из основных причин регулирования активности BCL2 в МКРЛ<sup>5</sup>. Таким образом, BCL2 *up*-регулирование может быть скорее следствием, а не причиной МКРЛ.

Еще одним интересным фактом является наличие большого числа aberrаций в эпигенетических регуляторах. Мутации гистоновых ацетилтрансфераз *CREBBP* и *EP300* и гистоновых метилтрансфераз *MLL*, *MLL2*, а также *EZH2* были найдены в независимых исследованиях с частотой 4%–6% для каждого гена<sup>6</sup>. Мутации в этих генах могут быть основным источником геномных изменений в эпигенетической регуляции, вплоть до настоящего времени степень их влияния на развитие МКРЛ остаётся открытым вопросом.

Активность сигнального пути RAF-МЕК-ERK имеет решающее значение для распространения нормальных и раковых клеток. Онкогенные мутации, индуцирующие развитие аденокарциномы лёгких, часто активировали этот сигнальный путь. Активация этого пути может быть полезной для выживания, пролиферации и распространения раковых клеток. Также, высокая активность пути RAF-МЕК-ERK может быть значимой для МКРЛ, в том числе из-за их влияния на нейроэндокринную функцию. В этой связи малые молекулы, направленные на путь RAF-МЕК-ERK могут быть терапевтически полезными и использоваться для лечения больных с МКРЛ, в том числе и в комбинации с другими лекарственными средствами<sup>7</sup>.

Семейство генов SOX является мощным модулятором в эмбриональном развитии, в функции стволовых клеток, в поддержании гомеостаза тканей и канцерогенеза в нескольких процессах. Недавние исследования показали, что члены семейства генов SOX сыграли важную роль в развитии рака лёгких. Соответственно, возможно потенциальное воздействие на SOX-гены в диагностике, прогнозировании и целевой терапии рака лёгких<sup>8</sup>.

В настоящее время нет единого мнения относительно важности других индукторов для МКРЛ. Это, в основном, обусловлено тем, что исследования генетических изменений проводятся на ограниченном количестве образцов, а на исследование и проверку дополнительных индукторов мутации требуется больше времени. Кроме того, большое количество мутировавших генов в геноме МКРЛ затрудняет идентификацию индуктора мутации на подавляющем фоне сопутствующих мутаций<sup>9</sup>.

Что же касается молекулярного профиля этой формы рака, то в 2004 г. было проведено комплексное исследование, в рамках которого изучены 157 биоптатов от пациентов с раком лёгкого, в том числе и с МКРЛ. По результатам проведенного иммуногистохимического анализа была определена роль следующих онкомаркеров: Ki67, p53, CD34, CAS, альфа-Топоизомеразы II, nm23 белок, E-кадгерина. Была установлена связь между пролиферацией опухолевых клеток, их апоптозом и формированием сосудов в строме опухоли. Авторы показали, что процесс ангиогенеза коррелирует с

<sup>1</sup> Semenova E.A., Nagel R., Berns A. *Op. cit.*

<sup>2</sup> *Ibid.*

<sup>3</sup> Chappell J., Dalton S. "Roles for MYC in the Establishment and Maintenance of Pluripotency." *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 3 (2013): a014381.

<sup>4</sup> Semenova E.A., Nagel R., Berns A. *Op. cit.*

<sup>5</sup> *Ibid.*

<sup>6</sup> *Ibid.*

<sup>7</sup> Cristea S., Sage J. "Is the canonical RAF-MEK-ERK signaling pathway a therapeutic target in SCLC?." *J. Thorac. Oncol.* 11.8 (2016):1233–1241. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.04.018.

<sup>8</sup> Zhu Y., Li Y., Jun Wei J.W., Liu X. *Op. cit.*

<sup>9</sup> Semenova E.A., Nagel R., Berns A. *Op. cit.*

пролиферативной активностью опухолевых клеток, а данная взаимосвязь обуславливается факторами роста, секретируемого клетками как опухоли, так и стромы. Развитие кровеносных сосудов при раке лёгкого может также стимулироваться митогенетическими факторами, которые накапливаются в ткани опухоли в результате «незаконченного» апоптоза. Низкая экспрессия nm23 и E-кадгерина может указывать на наличие вторичных опухолевых очагов, так как была обнаружена только при раке лёгкого с региональными лимфогенными метастазами<sup>1</sup>.

### Клинико-диагностические особенности МКРЛ

Особенности развития и прогрессирования рака лёгкого, такие как характер роста, склонность к метастазированию, скорость распространения на близлежащие ткани, в значительной мере определяются гистологической структурой опухоли. На начальной стадии развития МКРЛ жалобы пациента практически всегда минимальны, их часто путают с симптомами обычных простудных заболеваний из-за схожести клинических проявлений. Но при прогрессировании заболевания клиническая картина становится ярче. У пациента обычно наблюдаются следующие признаки<sup>2</sup>:

- усиливающийся кашель, не приносящий облегчения и не купирующийся стандартными противокашлевыми лекарственными препаратами;
- систематически возникающие боли в области груди, интенсивность которых со временем возрастает;
- наличие крови в мокроте;
- затрудненность глотания;
- одышка, наблюдающаяся и при отсутствии каких-либо физических нагрузок;
- потеря аппетита и, как следствие, веса;
- хроническая усталость, сонливость.

В целом, для МКРЛ характерны достаточно короткий анамнез и необычная клиническая симптоматика, обусловленная как прогрессированием опухоли, так и высокой частотой нейроэндокринных паранеопластических синдромов. Пульмонологи и онкологи не случайно называют МКРЛ «великим мистификатором». Именно из-за своих необычных клинических проявлений данная опухоль привлекла к себе внимание кинематографистов. Во всемирно известном сериале медицинской тематики «Доктор Хаус», выпуски которого традиционно посвящаются нетипичным и наиболее трудным для диагностики заболеваниям, был показан эпизод о пациенте с МКРЛ. Как известно, доктор Хаус всегда имеет дело с необычными пациентами с противоречивыми на первый взгляд симптомами и неясной клинической картиной, поскольку ему не интересны банальные случаи. В серии, посвящённой МКРЛ, даже такому выдающемуся диагносту и неординарно мыслящему врачу, как Грегори Хаус, было сложно поставить верный диагноз сразу.

*Паранеопластический синдром* порой является единственным проявлением опухоли. Он не связан с её инвазивным ростом или процессом метастазирования, а является неспецифической реакцией со стороны различных органов и систем (например, иммунной) или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ. Пациенты с различными проявлениями паранеопластического синдрома зачастую даже не подозревают о наличии у них раковой опухоли, хотя своевременная диагностика рака значительно повышает шансы на выздоровление.

При МКРЛ часто развиваются следующие паранеопластические синдромы:

- *синдром Ламберта-Итона* (примерно в 38% случаев)<sup>3</sup>. Этот синдром носит аутоиммунный характер. Иммуннокомпетентные клетки вырабатывает противоопухолевые антитела, которые атакуют потенциал-зависимые кальциевые каналы. Это, в свою очередь, нарушает высвобождение медиатора ацетилхолина из окончаний двигательных нервов. Для синдрома Ламберта-Итона характерны следующие симптомы: мышечная слабость в проксимальном отделе нижних конечностей, миалгия, дистальные парестезии, сухость во рту, импотенция, иногда может наблюдаться слабость дыхательных мышц;

<sup>1</sup> Коган Е.А., Швец С.Ч., Коваленко В.А., Соболева Ю.В. Соотношение процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в различных гистогенетических типах рака легкого (иммуногистохимическое исследование) // Архив патологии. 2004. Т. 66. № 6. С. 33–38.

<sup>2</sup> Моисеев П.И. Указ. соч.; Tavares e Castro A., Clemente J., Carvalho L., Freitas S., Cemlyn-Jones J. *Op. cit.*

<sup>3</sup> Hyun J.W., Kim S.H., Jeong I.H., Kim H.T., Kim H.J. "Successful Treatment of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome in a Small Cell Lung Cancer Patient Using 3,4-Diaminopyridine: A Case Report." *Oncology Letters* 11.3 (2016): 193–1935. DOI: 10.3892/ol.2016.4123; Zhou L., Guan H., Liu H., Zhu Y., Peng B., Li S., Cui L. "Clinical Features and Treatment of Paraneoplastic Neurological Syndrome Associated with Small Cell Lung Cancer." *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95.37 (2015): 3023–3026. (In Chinese). PMID: 26814083.

- *паранеопластическая сенсорная нейропатия* (около 29% случаев)<sup>1</sup>. Поражает ноги, затем кисти и руки со снижением их чувствительности. Вызывается также иммунологическими процессами, связанными с перекрёстным реагированием противоопухолевых антител;
- *паранеопластическая мозжечковая дегенерация* (около 20% случаев)<sup>2</sup>. Это аутоиммунное поражение центральной нервной системы, чаще мозжечка, за счет гибели клеток Пуркинье; иногда одновременно могут наблюдаться и воспалительные изменения. Это приводит к инвалидизации больных в короткий промежуток времени – от нескольких дней до 2–3 недель;
- *лимбический энцефалит* (примерно в 17% случаев)<sup>3</sup>. Характеризуется избирательным воспалением структур лимбической системы, проявляется, в основном, прогрессирующим изменением личности и эмоциональных реакций, а также грубым нарушением памяти. При этом состоянии наблюдаются воспалительные изменения в пунктате спинномозговой жидкости;
- *паранеопластический синдром Иценко-Кушинга* встречается с меньшей частотой и связан с продукцией опухолью адренокортикотропного гормона<sup>4</sup>. Пациенты с этим синдромом имеют характерную внешность – так называемое «типичное» ожирение с избыточным отложением жира на лице (лунообразное лицо), а также в области шеи, груди и живота. Верхние и нижние конечности из-за атрофии и уменьшения в объеме мышц кажутся тонкими. На коже туловища появляются полосы растяжения или стрии багрового цвета. Характерно повышение артериального давления и головные боли. Нарушение минерального обмена ведет к остеопорозу, проявляющемуся склонностью к частым переломам. При этом синдроме нарушается образование половых гормонов: у женщин это проявляется в форме гирсутизма (оволосения по мужскому типу) и нарушения менструального цикла, а у мужчин – феминизации;
- кроме того, описан необычный случай *повышения уровня панкреатической амилазы и липазы в крови при отсутствии панкреатита*. Химиотерапия привела к быстрому снижению содержания в крови липазы и амилазы, что коррелировало с радиологическим ответом опухоли на терапию. Экспрессия клетками опухоли поджелудочных липазы и амилазы была подтверждена с помощью биопсии лёгкого методом иммуногистохимического окрашивания<sup>5</sup>;
- редко при мелкоклеточном раке лёгкого может наблюдаться *синдром Пархона*, проявляющийся тяжелой гипонатриемией, связанной с секрецией антидиуретического гормона клетками опухоли. Эти нарушения ионного баланса приводят к усиленному потреблению жидкости и к увеличению общего объема циркулирующей крови. Таким образом, усиливается нагрузка на сердце и начинается секреция предсердного натрийуретического фактора, что также приводит к потере натрия.

Наиболее информативными инструментальными методами исследования для диагностики МКРЛ являются следующие:

- *фибробронхоскопия с биопсией*. Её назначают пациентам для подтверждения наличия опухоли, а также для получения образца ткани из патологически измененного участка;
- *биопсия лимфатических узлов* проводится с целью выявления метастазирования по лимфатическим коллекторам;
- *магнитно-резонансная и компьютерная томография* – эти методы являются высокоинформативными в онкологии, с их помощью удаётся выявить наличие опухоли, её размеры, прорастание в окружающие ткани, при использовании контрастного вещества – определить

<sup>1</sup> Zhou L., Guan H., Liu H., Zhu Y., Peng B., Li S., Cui L. *Op. cit.*

<sup>2</sup> Шнайдер Н.А., Ежикова В.В., Дыхно Ю.А., Дмитренко Д.В., Панина Ю.С.. Проблемы диагностики паранеопластической мозжечковой дегенерации // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 35–43. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-35-43; Semenova E.A., Nagel R., Berns A. *Op. cit.*

<sup>3</sup> Zhou L., Guan H., Liu H., Zhu Y., Peng B., Li S., Cui L. *Op. cit.*

<sup>4</sup> Aoki M., Fujisaka Y., Tokioka S., Hirai A., Henmi Y., Inoue Y., Narabayashi K., Yamano T., Tamura Y., Egashira Y., Higuchi K. "Small-cell Lung Cancer in a Young Adult Nonsmoking Patient with Ectopic Adrenocorticotropic (ACTH) Production." *Intern. Med.* 55.10 (2016): 1337–1339. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6139.

<sup>5</sup> Casadei Gardini A., Mariotti M., Lucchesi A., Pini S., Valgiusti M., Bravaccini S., Del Monte A., Burgio M.A., Marisi G., Amadori D., Frassinetti G.L. "Paraneoplastic Lipase and Amylase Production in a Patient with Small-cell Lung Cancer: Case Report." *BMC Cancer* 16.1 (2016): 118. DOI: 10.1186/s12885-016-2167-7.

- наличие метастазов во внутренних органах и отдалённых лимфатических узлах;
- *сцинтиграфия* используется для выявления отдаленных гематогенных метастазов в костях;
- *трансторакальная биопсия* применяется для получения образца опухоли или лимфатических узлов средостения;
- также определенную информацию может дать *цитогенетическое обследование* и выявление маркеров МКРЛ<sup>1</sup>;
- *эндобронхиальное ультразвуковое исследование*. Это достаточно высокоинформативный и малоинвазивный метод, позволяет визуализировать опухоль, оценить стадию опухолевого процесса и спланировать тактику лечения<sup>2</sup>.

В настоящее время примерно у 80% больных МКРЛ на момент установления диагноза длительность существования симптомов заболевания не превышает 3 месяцев<sup>3</sup>.

На базе ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер» нами было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого мы изучили 210 историй болезни пациентов, находящихся на лечении в этом учреждении по поводу рака лёгкого в 2014–2015 гг. Среди них оказалось 3 пациента с гистологически подтвержденным МКРЛ. Изучив данные этих историй болезни, мы выявили некоторые общие особенности. Во-первых, все 3 пациента были мужчинами в возрасте от 55 лет и старше. Во-вторых, во всех трех случаях МКРЛ развился на фоне курения и имел центральную локализацию, то есть опухоль исходила из стенки бронха. Кроме того, следует отметить отсутствие жалоб со стороны дыхательной системы у всех пациентов. В двух из трех случаев новообразование в лёгком, причем в левом, было обнаружено случайно при прохождении ими диспансеризации. У одного из этих пациентов также дополнительно проводили ультразвуковое исследование надпочечников на фоне выявленного паранеопластического синдрома Иценко-Кушинга. В третьем случае, в ходе обследования пациента по поводу вирусного гепатита С и увеличения у него лимфатических узлов, опухоль также была обнаружена случайно на рентгенограмме органов грудной клетки; она локализовалась в правом лёгком. Этому больному был назначен курс химиотерапия, который, однако, не дал положительных результатов. Позднее больной обратился в стационар повторно, но уже с типичной «лёгочной» симптоматикой, проявляющейся в умеренной одышке при физической нагрузке и упорном, не приносящем облегчения, кашле.

Для подтверждения диагноза всем пациентам было назначено комплексное обследование: рентгенография в двух проекциях с контрастированием, компьютерная томография (КТ) и фибробронхоскопия (ФБС) с биопсией и последующим гистологическим исследованием полученного материала. В одном случае, при проведении ФБС, в просвете левого главного бронха определили образование с экзофитным ростом и бугристой поверхностью, высотой 1,0 см и протяженностью до 3 см, которое закрывало просвет бронха до 3/4. В двух других случаях опухоли располагались вблизи бронхов, по данным КТ их размеры составили 1,8 × 1,6 см и 1,5 × 2,0 см соответственно.

Согласно отечественной классификации две опухоли соответствовали III стадии, а третья – IV стадии. По классификации TNM опухоли также отличались: T3N2M0, T3N2M1, T2N1M0. То есть всех случаях имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов лёгкого, и у одного больного обнаружили уже отдалённые метастазы. Таким образом, все эти пациенты получили необходимое лечение достаточно поздно, поскольку «немые» в клиническом отношении опухоли были выявлены у них случайно при прохождении обследования.

Подводя итоги проведённого анализа, следует сказать о том, что значимым моментом в диагностике рака вообще и МКРЛ в частности является регулярное плановое обследование или диспансеризация населения. Ведь отсутствие характерных клинических проявлений или наличие необычного симптомокомплекса при паранеопластическом синдроме может завести в тупик даже опытных врачей. Считается, что время удвоения объёма опухолевого узла при МКРЛ в среднем составляет 33 дня – именно поэтому даже банальная флюорография или рентгенологическое исследование, которые доступны в любой районной поликлинике, могут сыграть решающую роль в диагностике опухоли лёгкого уже на ранних этапах её развития.

<sup>1</sup> Моисеев П.И. Указ. соч.

<sup>2</sup> Вакурова Е.С., Унгиадзе Г.В., Аллавердиева Г.Ф. Эндобронхиальное ультразвуковое исследование в диагностике рака лёгких и новообразований средостения // Сибирский онкологический журнал. 2013. Приложение № 2: Российская научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения рака лёгкого» (20–21 июня 2013 г., г. Томск). С. 18–19; Kang H.K., Um S.W., Jeong B.H., Lee K.J., Kim H., Kwon O.J., Han J. "The Utility of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration in Patients with Small-cell Lung Cancer." *Intern. Med.* 55.9 (2016): 1061–1066. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6082.

<sup>3</sup> Semenova E.A., Nagel R., Berns A. *Op. cit.*

## Резюме

МКРЛ представляет собой быстрорастущую опухоль нейроэндокринного происхождения, склонную к раннему метастазированию в отдалённые участки тела, частота развития которой составляет около 15% всех случаев рака лёгких.

Основным моментом патогенеза рака лёгкого является повреждение генома эпителиальной клетки. При этом происходят хромосомные aberrации и мутации генов, их накопление в геноме. Для МКРЛ наиболее типична делеция в коротком плече 3 хромосомы. Предположительно, именно эта хромосома содержит важные супрессоры опухолевого роста.

МКРЛ обычно характеризуется достаточно коротким анамнезом, необычной клинической симптоматикой, обусловленной как прогрессированием опухоли, так и высокой частотой нейроэндокринных паранеопластических синдромов. У 80% больных МКРЛ на момент установления диагноза длительность существования симптомов заболевания не превышает 3 месяцев.

Диагностика МКРЛ представляет определенные трудности из-за частого возникновения необычной клинической симптоматики, развивающейся в рамках следующих паранеопластических синдромов: синдром Ламберта-Итона, паранеопластическая сенсорная нейропатия, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, лимбический энцефалит, синдром Иценко-Кушинга, синдром Пархона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вакурова Е.С., Унгиадзе Г.В., Аллахвердиева Г.Ф. Эндобронхиальное ультразвуковое исследование в диагностике рака лёгких и новообразований средостения // Сибирский онкологический журнал. 2013. Приложение № 2: Российская научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения рака легкого» (20–21 июня 2013 г., Томск). С. 18–19.
2. Дюбкова Т.П. Химический состав табачного дыма: токсические и канцерогенные эффекты на организм человека // Медицинская панорама. 2008. № 9. С. 34–39.
3. Коган Е.А., Швец С.Ч., Коваленко В.А., Соболева Ю.В. Соотношение процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в различных гистогенетических типах рака легкого (иммуногистохимическое исследование) // Архив патологии. 2004. Т. 66. № 6. С. 33–38.
4. Моисеев П.И. Клинико-рентгенологические особенности мелкоклеточного рака легких // Новости лучевой диагностики. 2011. № 1–2. С. 16–19.
5. Шнайдер Н.А., Ежикова В.В., Дыхно Ю.А., Дмитренко Д.В., Панина Ю.С.. Проблемы диагностики паранеопластической мозжечковой дегенерации // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 35–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-35-43>.
6. Aoki M., Fujisaka Y., Tokioka S., Hirai A., Henmi Y., Inoue Y., Narabayashi K., Yamano T., Tamura Y., Egashira Y., Higuchi K. "Small-cell Lung Cancer in a Young Adult Nonsmoking Patient with Ectopic Adrenocorticotropin (ACTH) Production." *Intern. Med.* 55.10 (2016):1337–1339. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6139.
7. Casadei Gardini A., Mariotti M., Lucchesi A., Pini S., Valgiusti M., Bravaccini S., Del Monte A., Burgio M.A., Marisi G., Amadori D., Frassinetti G.L. "Paraneoplastic Lipase and Amylase Production in a Patient with Small-cell Lung Cancer: Case Report." *BMC Cancer* 16.1 (2016): 118. DOI: 10.1186/s12885-016-2167-7.
8. Chappell J., Dalton S. "Roles for MYC in the Establishment and Maintenance of Pluripotency." *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 3 (2013): a014381.
9. Cristea S., Sage J. "Is the canonical RAF-MEK-ERK signaling pathway a therapeutic target in SCLC?" *J. Thorac. Oncol.* 11.8 (2016):1233–1241. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.04.018.
10. Horn L., Reck M., Spigel D.R. "The Future of Immunotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer." *The Oncologist* 21.8 (2016): 910–921. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0523.
11. Hyun J.W., Kim S.H., Jeong I.H., Kim H.T., Kim H.J. "Successful Treatment of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome in a Small Cell Lung Cancer Patient Using 3,4-Diaminopyridine: A Case Report." *Oncology Letters* 11.3 (2016): 193–1935. DOI: 10.3892/ol.2016.4123.
12. Kang H.K., Um S.W., Jeong B.H., Lee K.J., Kim H., Kwon O.J., Han J. "The Utility of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration in Patients with Small-cell Lung Cancer." *Intern. Med.* 55.9 (2016): 1061–1066. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6082.
13. Peifer M., Fernández-Cuesta L., Sos M.L., George J., Seidel D., Kasper L.H., Plenker D., Leenders F., Sun R., Zander T. "Integrative Genome Analyses Identify Key Somatic Driver Mutations of Small-cell Lung Cancer." *Nat. Genet.* 44 (2012): 1104–1110.
14. Semenova E.A., Nagel R., Berns A. "Origins, Genetic Landscape, and Emerging Therapies of Small Cell Lung Cancer. Review." *Genes Dev.* 29.14 (2015): 1447–1462. DOI: 10.1101/gad.263145.115.
15. Tavares e Castro A., Clemente J., Carvalho L., Freitas S., Cemlyn-Jones J. "Small-cell Lung Cancer in Never-Smokers: A Case Series." *Lung Cancer* 93 (2016): 82–87. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.006.
16. Zhou L., Guan H., Liu H., Zhu Y., Peng B., Li S., Cui L. "Clinical Features and Treatment of Paraneoplastic Neurological Syndrome Associated with Small Cell Lung Cancer." *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95.37 (2015): 3023–3026. PMID: 26814083. (In Chinese).
17. Zhu Y., Li Y., Jun Wei J.W., Liu X. "The Role of Sox Genes in Lung Morphogenesis and Cancer." *Int. J. Mol. Sci.* 13.12 (2012): 15767–15683. DOI: 10.3390/ijms131215767.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:

Севергина, Л. О., Бырса, О. С., Кондратюк, М. Р. Молекулярно-генетические основы развития и особенности диагностики мелкоклеточного рака лёгкого / Л.О. Севергина, О.С. Бырса, М.Р. Кондратюк // *Пространство и Время*. — 2016. — № 3—4(25—26). — С. 284—290. Стационарный сетевой адрес 2226-7271prov\_r\_st3\_4-25\_26.2016.114.