

## Гистогенез солидно – псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы

О.В. Паклина<sup>1,2</sup>, Е.Н. Гордиенко<sup>1</sup>, И.А. Чекмарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт хирургии им. А.В. Вишневского МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, Москва

### Histogenesis of solid-pseudopapillary tumor of a pancreas

O.V. Paklina<sup>1,2</sup>, E.N. Gordienko<sup>1</sup>, I.A. Chekmareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.V. Vishnevsky Research Institute of Surgery, Moscow

<sup>2</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Russia

Солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО) — редкая опухоль поджелудочной железы (ПЖ) с неизвестным гистогенезом, в связи с чем дискутируются несколько теорий её развития, включая генез из так называемых раковых стволовых клеток, которые могут являться дериватами эмбриональных зачатков яичников.

Исследовали 11 СППО ПЖ и 5 гранулезоклеточных опухолей яичников (ГКО) взрослого типа методом электронной микроскопии. При сравнительном ультраструктурном исследовании определялись сходные признаки как в ГКО, так и в СППО: наличие двух типов клеток, один из которых с характерными ядрами с глубокими инвагинациями нуклеолеммы в виде продольных борозд, межклеточные контакты в виде десмосом, в тканях определялось достаточно большое количество капилляров, находящихся в активном состоянии. Из всех опухолей яичника, развивающихся из клеток стромы полового тяжа, СППО наиболее близка к ГКО. Их роднит не только морфологическое сходство, но и биологический потенциал, клиническое течение и прогноз заболевания.

Проведенные исследования свидетельствуют в пользу теории эмбриональной миграции клеток зачатков яичников с их последующим вкладом в гистогенез солидно-псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** солидно-псевдопапиллярная опухоль, поджелудочная железа, гистогенез.

Солидно-псевдопапиллярная опухоль (СППО) — редкая опухоль поджелудочной железы (ПЖ). В качестве отдельной гистологической формы впервые описана только в 1959 г. V.K. Frantz у трех больных [1]. А.В. Намуди с соавт. в 1970 г. дал подробное электронно-микроскопическое описание опухоли, а затем G. Klörrel с соавт. четко документировал пять клинических наблюдений в хирургической литературе в 1981 году [2]. В дальнейшем, по мере выявления и описания подобных новообразований, было предложено множество терминов для обозначения этих опухолей: опухоль Франца (Frantz), опухоль Намоди (Namoudi), солидно-папиллярная опухоль, папиллярно-солидная опухоль, папиллярно-кистозная опухоль, солидно-кистозная опухоль, солидно-кистозно-папиллярная эпителиальная опухоль, солидно-кистозная ацинарно-клеточная опухоль, доброкачественная или злокачественная папиллярная опухоль поджелудочной железы, папиллярная эпителиальная опухоль поджелудочной железы у детей, аденокарцинома поджелудочной железы у детей [3–5].

Solid-pseudopapillary tumor (SPPO) is a rare tumor of a pancreas with unknown histogenesis. In this regards some theories about its development are discussed including genesis from so called cancer stem cells, which can be derivative of embryonic ovaries primordiums.

We studied 11 SPPO and 5 ovarian granulosa cell tumors (GCT) adult type by electron microscopy. A comparative ultrastructural study identified similar features in GCT and SPPO: the presence of two cells types, one of which with characteristic nuclei with deep invaginations nukleolemmy as longitudinal furrows, intercellular contacts in the form of desmosomes, in the tissues quite large number of capillaries in the active state were detected. Among all ovarian tumors developing from cells of sex cord stroma SPPO is the most close to GCT. They are related not only due to morphological similarity, but the biological potential, the clinical course and disease prognosis.

Our studies confirm the theory of embryonic migration of ovaries primordiums cells with their subsequent contribution to SPPO histogenesis.

**Key words:** solid-pseudopapillary tumor, a pancreas, histogenesis.

СППО — это опухоль с низким потенциалом злокачественности, развивающаяся в 90-95% случаев у молодых женщин, гистологически представленная мономорфными полигональными плохо сцепленными между собой клетками, окружающими тонкостенные кровеносные сосуды с образованием псевдопапиллярных структур и участков солидного строения с частым развитием кистозно-геморрагических изменений [6]. Гистогенез СППО поджелудочной железы до сих пор неизвестен. Ряд авторов предполагает ее развитие из стволовых клеток или клеток-предшественниц протоковых или ацинарных структур поджелудочной железы [2, 7–10]. Так как эти опухоли обычно развиваются у молодых женщин, что связывают с действием женских половых гормонов и их рецепторами, исследователи предполагают развитие СППО из эмбриональных зачатков яичников. Иммуногистохимическим методом (ИГХ) показана экспрессия опухолевыми клетками белка β-катенина, являющегося рецептором, участвующим в Wnt пути, а также мутация гена β-катенина, расположенного

e-mail: oxpaklina@gmail.com

в 3 экзоне (СТNNB1), характерна не только для СППО, но и для гранулезоклеточной опухоли яичников (ГКО) [11–13].

Целью исследования явилась сравнительная ультраструктурная характеристика СППО и ГКО яичника взрослого типа.

#### Материал и методы

Исследовали 11 СППО ПЖ и 5 ГКО яичника взрослого типа. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для проведения электронно-микроскопического исследования из нефиксированного свежего операционного материала вырезали кусочки тканей размером приблизительно 1 мм<sup>3</sup> из разных мест опухоли, фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида и 1% растворе четырехоксида осмия. Затем материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (50, 70, 96 и 100%), после чего пропитывали в смеси окись пропилена-аралдитовая смола. Затем материал помещали в капсулы и заливали аралдитовой смолой, затем помещали в термостат при температуре 60°C на двое суток. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1,5–2 мкм. Срезы окрашивали толуидиновым синим. Ультратонкие срезы толщиной 100–200 нм получали на ультрамикротоме фирмы LKB (Швеция). Ультраструктурное изучение препаратов проводили при помощи электронного микроскопа JEOL JEM 100-CX (Япония) в трансмиссионном режиме при ускоряющем напряжении 80 кВ.

#### Результаты

При сравнительном ультраструктурном исследовании образцов тканей опухолей обращало на себя внимание наличие двух типов клеток как в ГКО, так и в СППО. *Первый тип* клеток с округлыми ядрами, в которых мелкодисперстный гетерохроматин был распределен равномерно по всей нуклеоплазме с конденсацией ближе к нуклеолемме и формированием в отдельных клетках выраженных ядрышек. В цитоплазме определялось умеренное количество митохондрий с частично разрушенными кристами, что можно отнести к дефектам фиксации, а также

короткие профили гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС) (рис. 1, 2). *Второй тип* клеток содержал ядра с глубокими инвагинациями нуклеолеммы в виде продольных борозд (на светооптическом уровне эти ядра имели специфический вид кофейных зерен). В цитоплазме также присутствовали частично разрушенные митохондрии в большем количестве, чем в *первом типе* клеток, и короткие профили ЭПС. Глубокие инвагинаты, значительно увеличивающие поверхность ядерной мембраны, а также значительное количество митохондрий, свидетельствуют об интенсивных синтетических внутриклеточных процессах в данной группе клеток (рис. 3, 4).

В ГКО и СППО межклеточные контакты были представлены мостиковидными и более плотными десмосомами (рис. 5, 6). В ткани встречались клетки с темными ядрами с компактным крупноглыбчатым хроматином и темной цитоплазмой с разрушенными органеллами, что можно отнести к начальным признакам внутриклеточной деструкции, как и присутствие гранул липофусцина и наличие вторичных лизосом (рис. 7, 8).

Клетки с активными обменными процессами требуют достаточного поступления питательных веществ из кровеносной системы. В данном случае в тканях определялось достаточно большое количество капилляров, находящихся в активном состоянии. Об этом свидетельствовали множественные микроворсинки на люминальной поверхности эндотелиальных клеток и присутствие микропиноцитозных пузырьков в цитоплазме (рис. 9, 10).

На ультраструктурном уровне в СППО и гранулезоклеточной опухоли яичника обнаруживались и различия. В СППО определялись розеткоподобные комплексы клеток, окружающие расширенные капилляроподобные сосуды (рис. 11). В отдельных клетках гранулезы в цитоплазме определялись филаментоподобный материал и липидные вакуоли. Это можно объяснить присутствием в этих опухолях клеток теки, которым присущи липидные вакуоли. Также вокруг ряда клеток выявлялись фрагменты базальной мембраны (рис. 12). Хотя в литературе описаны элементы базальной мембраны в СППО, в своих исследованиях мы не обнаружили их.

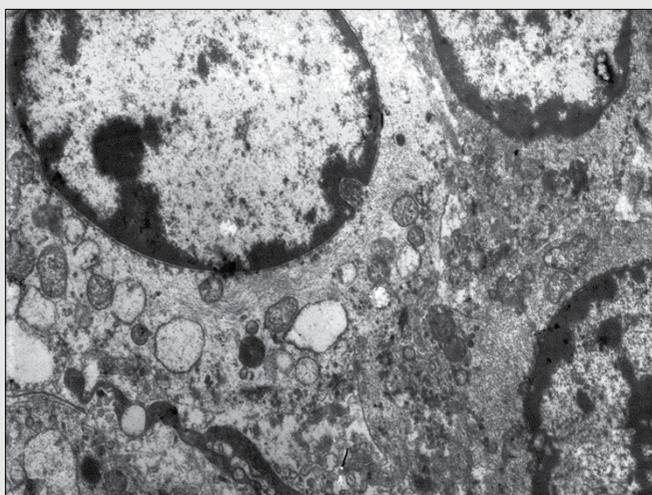


Рис. 1. Клетки ГКО с округлыми ядрами. ТЭМ. Ув. ×12 000

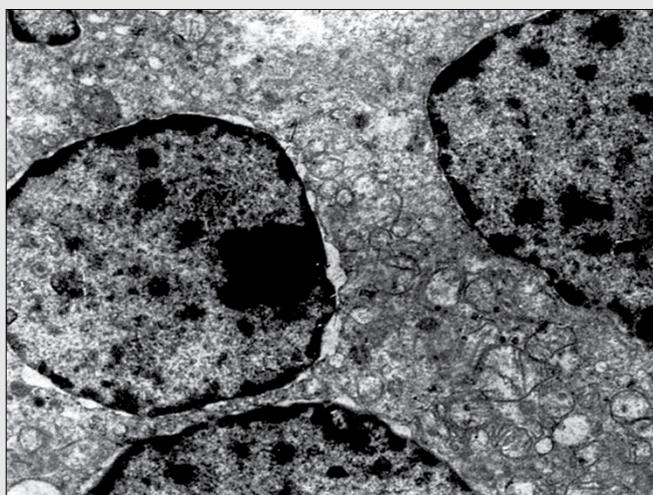


Рис. 2. Клетки СППО с округлыми ядрами. ТЭМ. Ув. ×10 500

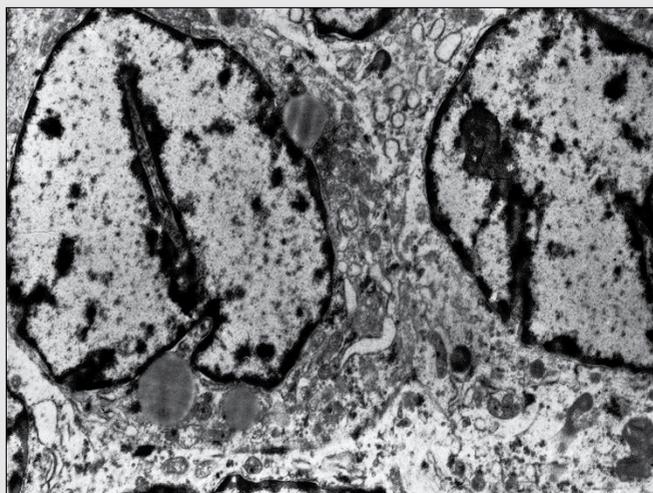


Рис. 3. Ядра клеток ГКО опухоли с продольной бороздой. ТЭМ. Ув.  $\times 8900$

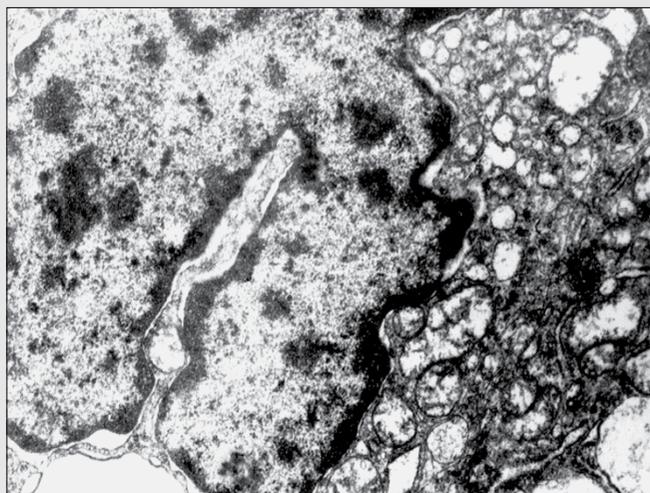


Рис. 4. Ядра клеток СППО с продольной бороздой. ТЭМ. Ув.  $\times 9800$

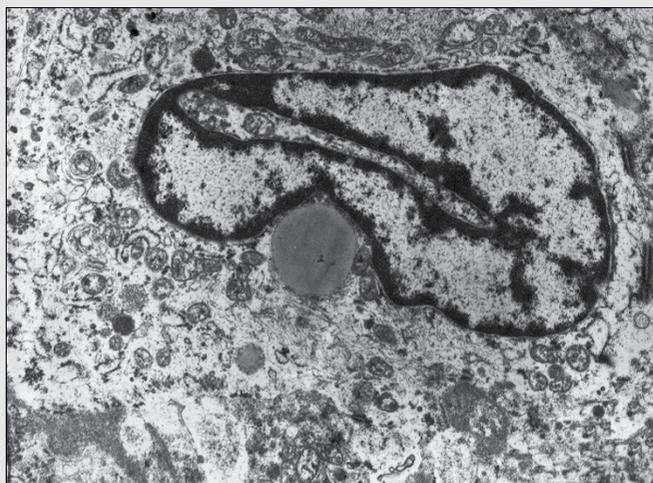


Рис. 5. Клетки ГКО соединены между собой при помощи десмосом. Ув.  $\times 12\ 000$

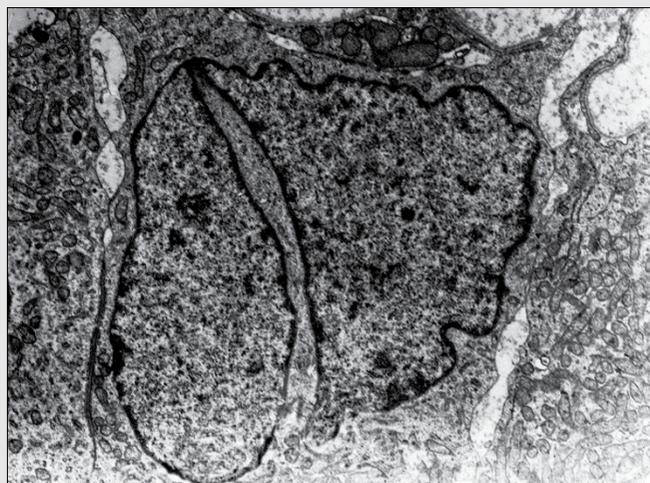


Рис. 6. Клетки СППО соединены между собой при помощи десмосом. Ув.  $\times 9800$

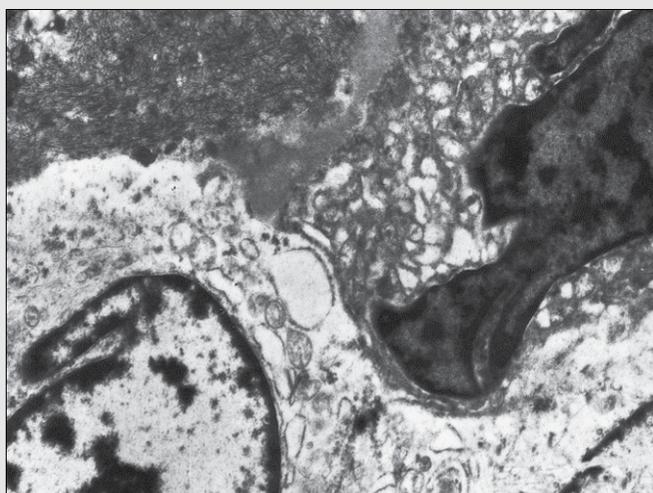


Рис. 7. Темные клетки с признаками деструкции в ГКО. Ув.  $\times 10\ 500$



Рис. 8. Темные клетки с признаками деструкции в СППО. Ув.  $\times 9800$

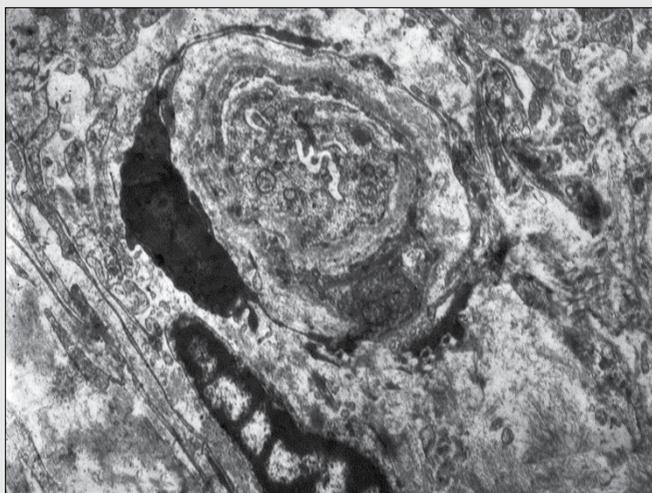


Рис. 9. Капилляр с активным эндотелием в СППО. ТЭМ. Ув.  $\times 5000$

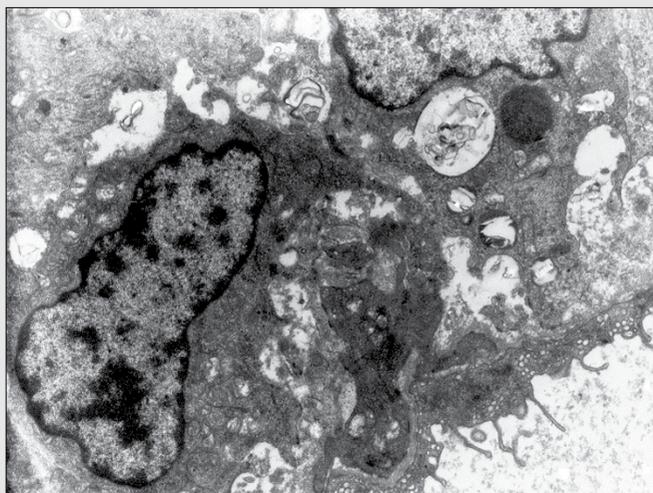


Рис. 10. Капилляр с активным эндотелием в ГКО. ТЭМ. Ув.  $\times 7000$

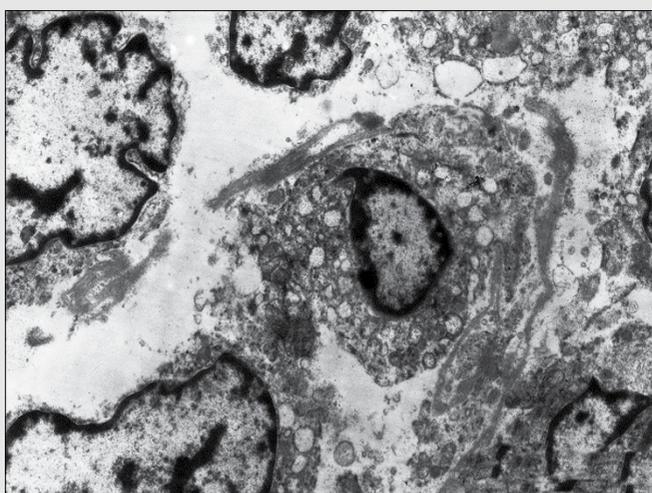


Рис. 11. Клетки СППО плотно прилежат к эндотелию капилляроподобного сосуда. ТЭМ. Ув.  $\times 9800$



Рис. 12. Фрагменты базальной мембраны вокруг клеток ГКО. ТЭМ. Ув.  $\times 8900$

### Обсуждение

Вопросы гистогенеза СППО поджелудочной железы остаются спорными до настоящего времени. В свое время G. Zamboni с соавт. нашел превосходное объяснение развитию опухолей ПЖ, чаще поражающих женщин [14]. Зачатки поджелудочной железы очень близки к половым зачаткам во время эмбриогенеза (на 5–6 нед. эмбрионального развития) [16].

Примитивные ткани яичников могут быть включены в ткань поджелудочной железы в процессе слияния ее дорсального и вентрального зачатков, после чего эктопированные клетки-предшественницы из тканей яичников могут получить импульс к прогрессивному развитию в ответ на женские гормоны в подростковом возрасте, что косвенно подтверждается экспрессией прогестерон-рецепторов опухолевыми клетками. Применительно к СППО эту теорию осветил D. Watanabe (2010) [16]. В ее подтверждение V. Deshpande с соавт. (2010) описал три случая подобных новообразований в яичниках со сходной с СППО морфологией и иммунопрофилем [18]. Редкие экстрапанкреатические случаи СППО

(в сальнике, брыжейке толстой кишки, забрюшинно — позади головки ПЖ) также не противоречат теории эмбриональной миграции [18, 19]. По данным литературы только в 10% случаев СППО встречаются у мужчин [20, 21] и во всех этих случаях отмечалась экспрессия прогестерон-рецепторов. D. Watanabe (2010) объяснил этот факт синтезом прогестерона у мужчин надпочечниками и яичками, тем не менее, происхождение СППО у мужчин пока не ясно. Из всех опухолей яичника, развивающихся из клеток стромы полового тяжа СППО наиболее близка к ГКО. Их роднит не только морфологическое сходство, но и биологический потенциал, клиническое течение и прогноз заболевания. Основным методом лечения в обоих случаях является хирургическая резекция новообразования.

Таким образом, проведенные сравнительные ультраструктурные исследования солидно-псевдопапиллярной опухоли поджелудочной железы и гранулезоклеточной опухоли яичников свидетельствуют в пользу теории эмбриональной миграции зародышевых клеток яичников в поджелудочную железу на ранних этапах органогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Frantz V.K. Papillary tumors of the pancreas: Benign or malignant? Tumors of the pancreas. In: Atlas of Tumor Pathology, Section 7, Fascicles 27 and 28. Washington, DC, USA: Armed Forces Institute of Pathology, 1959: 32–3.
2. Klöppel G., Morohoshi T., John H.D., et al. Solid and cystic acinar tumor of the pancreas. Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol. 1981; 392:171–83.
3. Klimstra D.S., Wenig B.M., Heffess C.S. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. Semin. Diagn. Pathol. 2000; 17: 66–80.
4. Santini D., Poli F., Lega S. Solid-papillary tumors of the pancreas: histopathology. J. Pancreas 2006; 7: 131–6.
5. Solcia E., Capella C., Klöppel G. Tumors of the pancreas: Atlas of tumor pathology. USA: Armed Forces Institute of Pathology. 3rd series, Fascicle 20. Washington, DC 1997; 120-130.
6. Bosman F.T., Carneiro F. World Health Organization international histological classification of tumors of the Digestive System. 4th Ed. Lyon 2010.
7. Lieber M.R., Lack E.E., Robert J.R. et al. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. An ultrastructural and immunohistochemical study of six cases. Am. J. Surg. Pathol. 1987; 11: 185–93.
8. Соколова И.Н., Первощиков А.Г., Чистякова О.В. и др. Папиллярные эпителиальные опухоли поджелудочной железы. Архив патологии 1995; 5: 53–7.
9. Bergmann F., Andrulis M., Hartwig W. et al. Discovered on gastrointestinal stromal tumor 1 (DOG1) is expressed in pancreatic centroacinar cells and in solid-pseudopapillary neoplasms – novel evidence for a histogenetic relationship. Hum Pathol. 2011; 42(6): 817–23.
10. Kallichanda N., Tsai S., Stabile B.E. et al. Histogenesis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: the case for the centroacinar cell of origin. Exp. Mol. Pathol. 2006; 81: 101–7.
11. Abraham S.C., Klimstra D.S., Wilentz R.E. et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor betacatenin mutations. Am. J. Pathol. 2002; 160: 1361–9.
12. Boerboom D., Paquet M., Hsieh M., et al. Misregulated Wnt/beta-catenin signaling leads to ovarian granulosa cell tumor development. Cancer Res. 2005; 65(20): 9206–15.
13. Stewart C.J., Doherty D., Guppy R. et al.  $\beta$ -Catenin and E-cadherin expression in stage I adult-type granulosa cell tumour of the ovary: correlation with tumour morphology and clinical outcome. Histopathology. 2013; 62(2): 257-66.
14. Zamboni G., Scarpa A., Bogina G. et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. Am. J. Surg. Pathol. 1999; 23: 410–22.
15. Молдавская А.А., Савищев А.В. Морфогенез и функциональная анатомия поджелудочной железы на этапах онтогенеза. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация 2011. 10 (105) Выпуск 14: 124–7.
16. Watanabe D., Miura K., Goto T. et al. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas with Concomitant Pancreas Divisum. A Case Report. J. Pancreas 2010; 11(1): 45–8.
17. Deshpande V., Oliva E., Young R.H. Solid pseudopapillary neoplasm of the ovary: a report of 3 primary ovarian tumors resembling those of the pancreas. Am. J. Surg. Pathol. 2010; 34: 1514–20.
18. Hibi T., Ojima H., Sakamoto Y. et al. A solid pseudopapillary tumor arising from the greater omentum followed by multiple metastases with increasing malignant potential. J. Gastroenterol. 2006; 41: 276–81.
19. Miyazaki Y., Miyajima A., Maeda T. et al. Extrapancreatic solid pseudopapillary tumor: case report and review of the literature. Int. J. Clin. Oncol. 2012; 17(2): 165–8.
20. Machado M.C., Machado M.A., Bacchella T. et al. Solid pseudo-papillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. Surgery 2008; 143: 29–34.
21. Tsunoda T., Eto T., Tsurifune T. et al. Solid and cystic tumor of the pancreas in an adult male. Acta Pathol Jpn 1991; 41: 763–70.

Поступила 05.07.2013