

Морфологические критерии злокачественности парасимпатических параганглиом (хемодектом)

Г.Г.Зеленов¹, Е.Л.Туманова¹, Е.Г.Колокольчикова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра патологической анатомии Московского факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Е.Л.Туманова);

²НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, лаборатория трансплантации клеток и иммунотипирования, Москва (зав. лабораторией – к.м.н. Н.В.Боровкова)

Изучен операционный материал 40 удаленных хемодектом. На основании современных методов морфологического исследования (электронно-микроскопической радиоавтографии и иммуногистохимического анализа) установлены критерии их злокачественности; впервые описан феномен «обрастания» сосудов.

Ключевые слова: хемодектома, электронно-микроскопическая радиоавтография, иммуногистохимия, злокачественность

Morphological criteria of malignancy of parasympathetic paragangliomas (chemodectomas)

G.G.Zelenov¹, E.L.Tumanova¹, E.G.Kolokolchikova²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Pathological Anatomy of Moscow Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. E.L.Tumanova);

²N.V.Sklifosovsky Emergency Care Research Institute, Laboratory of Cell Transplantation and Immunotyping, Moscow (Head of the Laboratory – PhD N.V.Borovkova)

There has been studied the surgery material of 40 removed chemodectomas. On the basis of modern methods of morphological research (electronic-microscopic radioautographic and immunohistochemical methods) criteria of their malignancy were established. For the first time there was described the phenomenon of «epibioses» of vessels.

Key words: chemodectoma, electronic-microscopic radioautography, immunohistochemistry, malignancy

Критерии злокачественности опухоли всегда были предметом разногласий между врачами-клиницистами и морфологами, особенно если речь шла о степени злокачественности. Как правило, это было обусловлено различием или несоответствием имевшихся у них данных по оценке злокачественности, причем иногда такие различия были весьма существенными. В отношении парасимпатических параганглиом (хемодектом) диапазон расхождений между клиницистами и морфологами, по данным литературы, колеблется от 5–6 до 70%. Такой разброс говорит о сложности проблемы [1].

Для корреспонденции:

Зеленов Геннадий Георгиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Московского факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 945-7754

E-mail: zelenov.g@yandex.ru

Статья поступила 06.09.2010 г., принята к печати 14.09.2011 г.

Понятие «злокачественность» связано прежде всего со способностью опухоли к инфильтрирующему росту, глубокой инвазии и метастазированием. При этом выделены относительные и абсолютные критерии злокачественности (например, метастаз опухоли – абсолютный критерий), на основе которых разработана и система оценки стадий опухолевого процесса – система TNM (1997), где Т – глубина инвазии, N – выраженность регионарного метастазирования, M – наличие отдаленных метастазов. Оценка злокачественности опухоли осложняется также тем, что и среди морфологов нет единого мнения по этому вопросу, ибо ни «один из морфологических признаков не имеет прогностического значения в оценке морфологических критериев злокачественности» [2]. Нельзя считать удовлетворительными и такие понятия, как «местнодеструктирующая опухоль» и/или «потенциально злокачественная опухоль», а также наиболее «экзотические» определения, касающиеся парасимпатических параганглиом, например «самая злокачественная из доброкачественных» [3].

Цель исследования – определение простых и достоверных критериев злокачественности опухоли, связанных с биологическим поведением и особенностями новообразования, и оценка их значения в лечебной тактике и в прогнозе заболевания.

Материалы и методы

Исследовали операционный материал, полученный от 40 больных в возрасте 20–60 лет (соотношение мужчин и женщин – 1 : 3).

Гистотопограммы и гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, на эластину – по Вейгерту, азановым методом – по Маллори, определяли ШИК-реакцию.

В целях изучения функциональной (белковосинтетической) и пролиферативной активности клеток опухоли выполняли электронно-микроскопическое радиоавтографическое исследование с использованием двух низкомолекулярных предшественников нуклеиновых кислот: ^3H -уридина (предшественник РНК) и ^3H -тимидина (предшественник ДНК). Для этого образцы ткани, полученные после удаления опухоли, инкубировали в питательной среде 199, содержащей ^3H -уридин или ^3H -тимидин. Радиоавтографы готовили по описанной методике [4].

Иммуногистохимическое исследование проводили со стрептавидным меченым ферментом, антителами к цитокератину (LP34), виментину (клон V9), синаптофизину (моноклон), хромогранину А (поликлон), нейронспецифической энolahе (моноклон, клон BBS/NC/VIH14), протеину S-100 (поликлон) и Ki-67 (моноклон, клон MIB-1).

Для исследования апоптоза иммуногистохимический анализ проводили с применением моноклональных антител: FAS, FAS-L, bcl-2, casp, DFF, p-53 в рабочем разведении.

Результаты исследования и их обсуждение

Структурный атипизм (гистоархитектоника) опухоли выражался в нарушении ее органоидного строения: полной или частичной потере альвеолярности, появлении альвеол неравномерной величины («дроблении альвеол»), солидизации альвеолярных структур, преобладании не альвеол, а тонких тяжей, расположенных в грубой фиброзированной строме. При солидном и фиброзном вариантах строения парасимпатических параганглиом в их гистоархитектонике признак органоидности зачастую настолько был утрачен, что они без колебания могли быть отнесены к злокачественным опухолям.

Клеточный полиморфизм и атипизм проявлялись в строении двух основных типов клеток, образующих опухоль, – темных и светлых, причем последние преобладали. Клетки имели выраженные в большей или меньшей степени признаки деструкции, различную структуру цитоплазмы и ядер, свидетельствовавшую об их различном функциональном состоянии. Полиморфизм и атипизм ядер выражались в наличии как гипохромных, так и гиперхромных ядер, появлении крупных уродливых ядер с конденсированным гетерохроматином; ядерно-цитоплазматическое отношение смещалось в сторону увеличения. При крайней степени ката-

плазии опухоль приобретала черты недифференцированно-го анапластического образования.

Гетерогенность функционального состояния опухолевых клеток была выявлена при электронно-микроскопическом автордиографическом исследовании: включение ^3H -уридина (синтез РНК) в светлые и темные клетки опухоли, свидетельствовавшее об их белковосинтетической активности, было различным. Чаще и более интенсивно метились ядра темных клеток. Если предположить, что темные недифференцированные клетки были предшественниками светлых клеток, то наблюдаемый синтез РНК в темных клетках, вероятно, отражал процесс их дифференцировки. Светлые клетки с крупными ядрами, иногда почти лишенными хроматина, по-видимому, находились в стадии затухания функциональной активности и распада.

Включение ^3H -тимидина (синтез ДНК – синтетическая S-фаза митотического цикла) в опухолевые клетки, свидетельствующее об их способности к пролиферации, наблюдалось редко и, как правило, в темных клетках, расположенных в непосредственной близости к стенке сосудов. Однако образование гигантских клеток или симпластов (гигантская по площади цитоплазма и несколько полиморфных ядер) может быть следствием митотической активности клеток опухоли. Полагаем, что эти данные отражают цикличность митотической активности опухолевых клеток, характерную для опухолей эндокринной природы, а также способность клеток опухоли неограниченно долго находиться в G_0 -фазе митотического цикла [5].

Индекс пролиферации (MI), который был определен при иммуногистохимическом исследовании митотической активности клеток каротидных хемодектом с помощью маркера клеточной пролиферации Ki-67, был менее 1%, как и индекс апоптоза (AI), что свидетельствует о низкой способности клеток опухоли к пролиферации. Апоптоз является одним из факторов, сдерживающих, «уравновешивающих» не только начальный рост опухоли, но и рост в «дремлющих» метастазах [6].

По мнению ряда авторов, метастазирование считается основным, абсолютным критерием злокачественности любой опухоли независимо от ее микроскопической картины [7]. Однако отсутствие метастазов в момент оперативного вмешательства не может быть основанием для исключения злокачественного характера роста парасимпатических параганглиом. Можно предположить, что кинетика опухолевого роста каротидных хемодектом, т.е. смещение процессов пролиферации и апоптоза в ту или иную сторону, будет изменяться в зависимости от стадии опухолевой прогрессии.

Выявлен инфильтрирующий (деструктивный) рост в виде частичного или полного прорастания (инвазии) стенки сосудов (адвентиции, мышечной оболочки, внутренней эластической мембраны, а иногда и интимы) опухолевыми клетками, а не экспансивный рост опухоли, как описано в литературе [3, 8]. Это ярко проявилось во впервые описанном нами феномене «обрастания» артерий, когда магистральные артерии (не только наружная или внутренняя сонные артерии, но и их общий ствол) оказываются в толще опухолевой ткани.

Несовершенный ангиогенез в опухоли характеризовался появлением в ее ткани кровеносных сосудов с упро-

щенным (неполноценным) строением стенки, резко расширенными просветами (синусоиды); гиперваскуляризацией при одновременном неравномерном распределении атипичных кровеносных сосудов с преобладанием кровообращения коллатерального типа; выявлением каналов и шунтов, обеспечивающих более простые возможности циркуляции – прямой кровотока с несоответствием структуры и функции сосудов.

Впервые выявлен феномен «опухолизации» стромы, заключающийся в гипертрофии, атипизме основных ее клеток – клеток стенки микрососудов (эндотелиоцитов и перicyтов) и фибробластов. В этих клетках отмечено значительное повышение показателей их ядерно-цитоплазматических отношений. Интенсивный синтез РНК (включение ^3H -уридина) в ядрах этих клеток указывал на их высокую функциональную активность.

Таким образом, морфофункциональная характеристика парасимпатических параганглиом (хемодектом) является довольно сложной, поэтому отличить доброкачественный вариант от злокачественного бывает трудно.

С помощью современных методик иммуногистохимического анализа и электронно-микроскопической радиоавтографии были выявлены основные морфофункциональные особенности парасимпатических параганглиом (хемодектом):

1. Относительность деления опухоли на гистологические варианты или типы (отклонения в гистоархитектонике). В разных полях зрения опухоль может иметь неодинаковое (смешанное) строение.
2. Клеточный полиморфизм и атипизм клеток опухоли, резко зависящие от гипоксии. При крайней степени катаплазии опухоль приобретает черты недифференцированного анапластического образования.
3. Редкость митозов, низкая пролиферативная активность опухолевых клеток, что может отражать цикличность их митотической активности.
4. Не экспансивный, а инфильтрирующий (деструктивный) рост опухоли – сквозное проникновение (инвазия) в стенку микрососудов и/или магистральных артерий; феномен «обрастания» артерий.
5. Карцинемия – наличие опухолевых клеток в крови, преметастатическая фаза опухолевой прогрессии, что является предпосылкой к образованию метастазов.

6. Феномен «опухолизации» стромы – гипертрофия, атипизм клеток стенки микрососудов.

Прогноз при парасимпатических параганглиомах зависит как от биологического поведения опухоли на данном этапе, так и от ее морфофункциональных особенностей.

Таким образом, проведенные морфологические исследования (электронно-микроскопическая радиоавтография и иммуногистохимический анализ) выявили морфофункциональные особенности парасимпатических параганглиом. Приведенные в настоящей статье фактические данные позволяют онкологу и патологоанатому оценить критерии злокачественности опухоли, особенности роста, что улучшает качество диагностики и лечебной тактики при данном патологическом процессе.

Литература

1. Атанасян Л.А. Хемодектомы. М.: Медицина, 1967. С.91.
2. Втюрин Б.М., Цыб А.Ф., Шарыкин А.Е. Клиника и диагностика невrogenных опухолей парафарингеального пространства // Вестн. оториноларингол. 1979. №3. С.48–52.
3. Матякин Е.Г., Дан В.Н., Шубин А.А. и др. Параганглиома шеи (хемодектома). М.: Вердана, 2005. С.200.
4. Пальцин А.А. Микроскопическая техника. М., 1996. С.253–283.
5. Puvaneswary M., Gani J., Kalnins I. Glomus vagale presenting as a supraclavicular mass: magnetic resonance imaging findings // Australas Radiol. 1998. V.42. №4. P.367–369.
6. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. С.190.
7. Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Патологическая анатомия опухолей надпочечников. М.: Изд-во РГМУ, 2005. С.88.
8. Фалилеев Г.В. Опухоли шеи. М.: Медицина, 1978. С.168.

Информация об авторах:

Туманова Елена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии Московского факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 945-7754
E-mail: elena07tumanova@yandex.ru

Колокольчикова Елена Георгиевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотирования НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского
Адрес: 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., 3
Телефон: (495) 325-3159
E-mail: kolokoleg@mail.ru