

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ С БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

О.В. Панкова¹, В.М. Перельмутер^{1,2}, Н.В. Литвяков¹, Е.В. Денисов¹,
Л.В. Гердт¹

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск¹

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: pancova@oncology.tomsk.ru¹*

Проведена оценка взаимосвязи неопластических изменений с характером дисрегенераторных процессов в бронхиальном эпителии при плоскоклеточном раке и аденокарциноме. Исследовались фрагменты ткани удаленного легкого вне опухоли от 109 больных. По результатам микроскопического исследования гистологического материала выявлены различные варианты сочетания дисрегенераторных изменений. При аденокарциномах в бронхиальном эпителии вне опухоли реже, чем при плоскоклеточном раке, наблюдается сочетание базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии ($\chi^2=4,36$, $p=0,0368$). При отсутствии базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии дисплазии бронхиального эпителия не возникают или наблюдаются крайне редко. Наиболее часто выраженные диспластические изменения встречаются на фоне плоскоклеточной метаплазии без базальноклеточной гиперплазии. Отличием дисрегенераторных изменений, сопутствующих развитию аденокарциномы, является наличие изолированной плоскоклеточной метаплазии в бронхиальном эпителии ($\chi^2=6,38$, $p=0,0115$).

Ключевые слова: бронхиальный эпителий, базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, дисплазия, неоплазия.

RELATIONSHIP BETWEEN NEOPLASTIC CHANGES AND BASAL CELL HYPERPLASIA OF THE BRONCHIAL EPITHELIUM IN SQUAMOUS CELL CANCER AND ADENOCARCINOMA OF THE LUNG

O.V. Pankova¹, V.M. Perelmutter^{1,2}, N.V. Litvyakov¹, E.V. Denisov¹, L.V. Gerdt¹

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the RAMS, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: pancova@oncology.tomsk.ru¹

The relationship between neoplastic changes and the character of dysregenerative alterations in the bronchial epithelium of patients with squamous cell cancer and adenocarcinoma was assessed. Tumor fragments of the removed lung outside the tumor were studied for 109 patients. Histological examination revealed various combinations of dysregenerative alterations. The combination of basal cell hyperplasia with squamous cell metaplasia in the bronchial epithelium outside the tumor was observed more rarely in adenocarcinoma than in squamous cell cancer ($\chi^2=4,36$, $p=0,0368$). Bronchial epithelial dysplasia was not revealed or it was observed very rarely in patients having no basal cell hyperplasia and squamous cell metaplasia. Marked dysplastic changes occurred more frequently in patients with squamous cell metaplasia without basal cell hyperplasia. The distinction of dysregenerative alterations contributing to the development of pulmonary adenocarcinoma is the presence of isolated squamous cell metaplasia in the bronchial epithelium ($\chi^2=6,38$, $p=0,0115$).

Key words: bronchial epithelium, basal cell hyperplasia, squamous cell metaplasia, dysplasia, neoplasia.

Эпителиальная гиперплазия является одним из первых морфологически идентифицируемых изменений бронхиального эпителия, которое часто предшествует развитию опухоли [2, 7]. Генетические мутации, такие как хромосомные делеции, транс-

локации или генные мутации (точковые, инсерции, делеции), могут происходить уже при гиперпластических процессах. Это свидетельствует о том, что к преинвазивным стадиям развития опухоли могут быть отнесены не только неопластические,

но и гиперпластические процессы. Так, согласно данным литературы базальноклеточная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия являются предшественниками неоплазии и/или инвазивного плоскоклеточного рака [1, 3, 4]. Клетка-источник развития аденокарциномы до сих пор неизвестна. Считают, что периферические бронхо-альвеолярные аденокарциномы, вероятно, возникают из клеток Клара или пневмоцитов II типа. Предполагаемым предшественником аденокарциномы является атипическая аденоматозная гиперплазия [6]. Однако при аденокарциноме в респираторном эпителии часто наблюдаются изменения, характерные для плоскоклеточного рака легкого, – базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия и дисплазия.

В этой связи **целью настоящей работы** явилась оценка взаимосвязи дисрегенераторных процессов с неопластическими изменениями при плоскоклеточном раке и аденокарциноме.

Материал и методы

В исследование были включены 109 больных в возрасте от 41 до 73 лет, прооперированные в клинике НИИ онкологии СО РАМН по поводу немелкоклеточного рака легкого T₁₋₄N₀₋₂M₀ стадии. В исследуемой выборке 1 преобладали мужчины – 96 (88,1 %), женщин было 13 (11,9 %). В 67 (61,5 %) случаях опухоль наблюдалась в правом, в 42 (38,5 %) – в левом легком. Морфологический диагноз рака легкого устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей легкого» ВОЗ (2004) [8]. Пренеопластические (дисплазия I степени) и неопластические (дисплазия II–III степени) процессы оценивались согласно критериям, изложенным S. Lantuejoul et al. [6]. В 69 (63,3 %) случаях выявлен плоскоклеточный рак, в 40 (36,7 %) – аденокарцинома легкого различной степени дифференцировки. Неметастатическая природа аденокарцином подтверждалась иммуногистохимическими исследованиями. Плоскоклеточный рак чаще всего имел центральную локализацию (65,2 % случаев), аденокарцинома – периферическую (70 % случаев). У мужчин преобладал плоскоклеточный рак – 69 (71,9 %) наблюдений. У всех женщин, вошедших в исследование, была выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки.

Материалом для морфологического исследования явились фрагменты ткани удаленного легкого, находящиеся на расстоянии 4–5 см от опухоли. Ткань фиксировалась в нейтральном формалине, проводилась по стандартной методике и заливалась в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование осуществлялось с помощью светового микроскопа «Axiostar plus» фирмы «K. Zeiss», Германия.

Обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для оценки различий между группами по частоте встречаемости признака, использовался критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

По результатам микроскопического исследования гистологического материала удаленного легкого в основном, долевого и сегментарного бронхах выявлялись разные варианты дисрегенераторных изменений – гиперплазия бокаловидных клеток (ГБК), базальноклеточная гиперплазия (БКГ), плоскоклеточная метаплазия (ПМ), пренеоплазия (дисплазия (Д) I степени), неоплазия (Д II–III степени). Перечисленные варианты дисрегенераторных, пренеопластических и неопластических изменений встречались в различных сочетаниях в пределах одного исследованного фрагмента ткани. Кроме того, разные типы изменений иногда были отделены друг от друга участками неизменной ткани. Наши наблюдения согласуются с данными G.F. Wang et al. [9] и M.D. Lai [5], которые показали, что различные типы и степень выраженности бронхиальной эпителиальной дисплазии могут быть найдены в одном и том же бронхе, или гистологическом фрагменте. Иногда разные типы бронхиальной эпителиальной дисплазии отделяются друг от друга участками нормального эпителия бронхов. В наших наблюдениях ГБК обнаруживалась как самостоятельный процесс, БКГ и ПМ в ряде случаев определялись изолированно, но чаще всего – в различных сочетаниях как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме. Диспластические изменения наблюдались на фоне других дисрегенераторных процессов.

Все больные были разделены на группы – с БКГ в респираторном эпителии в сочетании с ПМ и без таковой и группы – без БКГ в сочета-

нии с ПМ и без ПМ. В этих группах оценивали частоту встречаемости пренеопластических (дисплазия I степени) и неопластических процессов (дисплазия II–III степени) при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого. Из 69 больных с плоскоклеточным раком легкого базальноклеточная гиперплазия отмечалась у 53 (76,8 %). Из них в 43,4 % случаев БКГ сочеталась с плоскоклеточной метаплазией – группа I. У 1 (1,9 %) пациента данной группы на фоне БКГ и ПМ наблюдалась очаговая дисплазия I степени. В 30 (56,6 %) случаях была выявлена диффузная БКГ и ПМ на ее фоне отсутствовала (группа II). У больных в этой группе дисплазии бронхиального эпителия не было найдено (табл. 1).

У 16 (23,2 %) пациентов БКГ отсутствовала. В 10 (62,5 %) случаях отмечалась плоскоклеточная метаплазия – группа III. Из них у 7 (43,8 %) больных ПМ сочеталась с неоплазией (Д II–III), у 2 (12,5 %) – с пренеоплазией (Д I). У 1 (6,2 %) больного данной группы ПМ носила диффузный характер. В 4 (66,7 %) случаях плоскоклеточного рака легкого, в отдаленных от опухоли участках слизистой оболочки, фиксировалась очаговая гиперплазия бокаловидных клеток, в 2 (33,3 %) случаях – слизистая имела нормальное строение (группа IV). БКГ, ПМ и дисплазии у данных пациентов не наблюдалось.

Высокая частота встречаемости неопластических процессов, а также их сочетание с ПМ, отмеченное в III группе, не противоречит

данным, полученным S. Lantuejoul et al. [6]. По результатам их исследований, у одной трети пациентов с ранее резецированным плоскоклеточным раком развиваются очаги бронхиальной дисплазии высокой степени (Д III). Авторы также отмечают, что сама по себе тяжелая дисплазия бывает редко. Как правило, она выявляется в сочетании с различными дисрегенераторными процессами. Особенность нашего наблюдения состояла в том, что плоскоклеточную метаплазию, обнаруженную во всех случаях в III группе, нельзя считать обязательным фоном для развития дис- и неоплазии. Такой трактовке противоречит минимальная частота дисплазий в I группе ($\chi^2_{I-III}=24,2$; $p=0,0000$) при наличии во всех случаях плоскоклеточной метаплазии. Не исключено, что для развития дисплазий в бронхиальном эпителии имеет значение наличие или отсутствие базальноклеточной гиперплазии – признака, по которому I и III группы различаются.

Из 40 пациентов с аденокарциномой легкого у 28 (70 %) отмечалась БКГ (таблица). Последняя сочеталась с очаговой ПМ в 6 (21,4 %) случаях – группа V. В 22 (78,6 %) наблюдениях БКГ имела диффузный характер. Плоскоклеточной метаплазии у данных пациентов не было (группа VI). Следует отметить, что при аденокарциноме легкого больные с сочетанием БКГ-ПМ+ отсутствовали. У 10 (83,3 %) из 12 пациентов с аденокарциномой легкого при отсутствии БКГ и ПМ в отдаленных от опухоли

Таблица

Частота встречаемости дисплазии в зависимости от гистотипа опухоли и сочетания базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией

Плоскоклеточный рак легкого (n=69)			Аденокарцинома легкого (n=40)		
Группы	Кол-во больных	Частота дисплазии	Группы	Кол-во больных	Частота дисплазии
I. БКГ+ПМ+	23	Д I – 1	V. БКГ+ПМ+	6 $\chi^2_{I-V}=4,36$ $p=0,0368$	0
II. БКГ+ПМ-	30	0	VI. БКГ+ПМ-	22	0
III. БКГ-ПМ+	10 $\chi^2_{III-VII}=6,38$ $p=0,0115$	Д II–III – 7 Д I – 2 $\chi^2_{I-3}=24,2$ $p=0,0000$	VII. БКГ-ПМ+	-	-
IV. БКГ-ПМ-	6	0	VIII. БКГ-ПМ-	12 $\chi^2_{IV-VIII}=8,34$ $p=0,0039$	0

участках слизистой наблюдалась гиперплазия бокаловидных клеток (группа VIII). Ни в одном из 40 случаев аденокарциномы не было выявлено пре- и неопластических изменений бронхиального эпителия.

Таким образом, в случаях, когда развивается БКГ, независимо от наличия или отсутствия ПМ дисплазии развиваются крайне редко (группы I, II, V, VI). Дисплазии не развиваются (или развиваются крайне редко), если отсутствуют БКГ и ПМ (группы IV и VIII). Наиболее часто выраженные диспластические изменения встречаются, когда ПМ развивается без БКГ (группа III). Отличием дисрегенераторных изменений, сопутствующих развитию аденокарциномы, является отсутствие случаев, в которых нет БКГ, но имеет место ПМ ($\chi^2=6,38$, $p=0,0115$), и меньшая частота встречаемости случаев, когда нет как ПМ, так и БКГ ($\chi^2=8,34$, $p=0,0039$). Кроме того, при аденокарциноме реже, чем при плоскоклеточном раке легкого, встречается сочетание БКГ и ПМ ($\chi^2=4,36$, $p=0,0368$).

Результаты исследования показывают, что при развитии аденокарцином в респираторном эпителии бронхов вне опухоли реже наблюдаются случаи любого варианта сочетания базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии. Наибольший интерес представляет феномен крайне редкого развития дисплазий в респираторном эпителии у больных с плоскоклеточной карциномой легкого при наличии базальноклеточной гиперплазии независимо от того, имеется или отсутствует плоскоклеточная метаплазия, и крайне высокой частоты возникновения дисплазий на фоне плоскоклеточной метаплазии без базальноклеточной гиперплазии.

Поскольку хорошо известно, что развитие дисрегенераторных изменений в эпителии и их характер во многом связаны с вариантом местной воспалительной реакции, вполне вероятно, что наличию базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, на фоне которой часто развивается дисплазия, сопутствует особый характер воспаления и его иммунной основы. Изучение вероятности такой связи между вариантом дисрегенераторных изменений респираторного эпителия и типом воспалительной реакции, выяснение клеточных и молекулярно-генетических особенностей альтернативных вариантов воспаления позволят приблизиться к пониманию механизмов развития дис- и неопластических процессов в респираторном эпителии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breuer R.H., Pasic A.F., Smit E.F. et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11 (2 Pt 1). P. 537–543.
2. Greenberg A., Yee H., Rom W. Preneoplastic lesions of the lung // Resp. Res. 2002. Vol. 3 (1). P. 1–10.
3. Kerr K.M. Pulmonary preinvasive neoplasia // Clin. Pathol. 2001. Vol. 54. P. 257–271.
4. Kerr K.M. Preneoplastic and Preinvasive Lesions / Diagnostic Pulmonary Pathology. Lung Biology in Health and Disease / Eds. P.T. Cagle, T.C. Allen, M.B. Beasley. Springer, 2008. Vol. 226. P. 519–526.
5. Lai M.D. Intraepithelial Neoplasia of the Lower Respiratory Tract / Intraepithelial Neoplasia. 2009. Chapter 1. P. 30–58.
6. Lantuejoul S., Salameire D., Salou C., Brambilla E. Pulmonary preneoplasia – sequential molecular carcinogenetic events // Histopathology. 2009. Vol. 54. P. 43–54.
7. Pankiewicz W., Minarowski L., Niklińska W. et al. Immunohistochemical markers of cancerogenesis in the lung // Pol. Histochem. Cytobiol. 2007. Vol. 45 (2). P. 65–74.
8. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France. 2004. World Health Organization Classification of Tumors.
9. Wang G.F., Lai M.D., Yang R.R. et al. Histological types and significance of bronchial epithelial dysplasia // Mod. Pathol. 2006. Vol. 19. P. 429–437.

Поступила 18.07.11