

УДК: 616.24-006.6-008.6

С.А. Лисенко¹, Б.А. Болдох¹, О.В. Стрижалковський²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, ²Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Вінниця

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛОСКОКЛІТИННИХ КАРЦИНОМ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ З ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИМ РЕВМАТОЛОГІЧНИМ СИНДРОМОМ

Мікроскопічно досліджено 105 плоскоклітинних карцином у хворих на рак легені: 29 - у хворих з ревматологічним паранеопластичним синдромом (ПНС) та 76 – без проявів ревматологічної паранеоплазії. Морфологічно виявлено, що для первинних плоскоклітинних карцином хворих на рак легені з ревматологічним ПНС характерні більш виражений склеротичний процес в паренхімі та слабший розвиток некротичних змін в пухлинах. Це підтверджено достовірним збільшенням питомої ваги сполучної тканини ($p < 0,01$) в 2,25 (центр) та 2,74 (периферія) рази та паралельним достовірним зменшенням питомої ваги некрозу ($p < 0,01$) в 1,71 (центр) та 2,34 (периферія) рази в плоскоклітинних карциномах легені хворих з ревматологічним ПНС в порівнянні з аналогічними карциномами без даного синдрому.

Ключові слова: рак легені, плоскоклітинна карцинома, питома вага сполучної тканини, питома вага некрозу.

Частота паранеопластичних синдромів (ПНС) у хворих на рак легені знаходиться на рівні 10-51% від всіх спостережень. У клінічній практиці найбільш часто зустрічаються ревматологічні маски раку легені (близько 90%) [1, 5]. Маніфестація останніх досить різноманітна. Це можуть бути синдроми і симптомокомплекси, подібні до дифузних захворювань сполучної тканини, метаболічних артропатій та інших захворювань кістково-м'язової системи [4, 6]. До таких ревматологічних ПНС відносяться гіпертрофічна остеоартропатія; артрити (ревматоїдоподібний синдром); системний осифікуючий періостоз; пахідермоперіостоз; рецидивуючий поліхондрит [2, 3].

В останні роки особлива увага приділяється різноманітним ревматологічним проявам з урахуванням аспектів ранньої діагностики раку легені та дослідження ревматологічного ПНС як передвісника у розвитку даної злоякісної пухлини [7, 8].

Водночас на сьогодні відсутні дані щодо структурних особливостей різних гістологічних типів первинних карцином легені, в т.ч. плоскоклітинного раку, при наявності у хворих ревматологічного ПНС.

Метою роботи було вивчення якісних та кількісних структурних змін в плоскоклітинних карциномах хворих на рак легень з ревматологічним ПНС в порівнянні з аналогічними у хворих на рак легені без даного синдрому.

Матеріал і методи дослідження. Для дослідження взято зразки пухлин від 105 хворих на рак легені, які знаходились на лікуванні у онкоторакальному відділенні ВОКОД протягом 2009-2011 років. Всі хворі були розподілені на дві групи. В першій – 29 (27,6%) хворих на рак легені з ревматологічним ПНС. В другій – 76 (72,4%) пацієнтів із раком легені без проявів ревматологічної паранеоплазії. Серед всіх хворих було 89 (84,8%) чоловіків та 16 (15,2%) жінок. Пацієнти були віком від 44 до 73 років.

Згідно гістологічної класифікації пухлин легені, яка запропонована ВООЗ у 1981 році (з доповненнями 1999 року), у всіх хворих, відібраних для дослідження, спостерігався плоскоклітинний рак.

Для вивчення морфологічного стану первинних карцином легені їх фрагменти брались під час операції. Для виготовлення мікропрепаратів матеріал брали з центральної та периферичної частин карцином. Фрагменти пухлини фіксували в 10% нейтральному формаліні з наступною заливкою в парафін. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксилін-еозином, за методом Ван Гізона та толуїдиновим синім. Морфологічне дослідження проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа МБІ-11У42. Фотографування об'єктів виконували із збільшенням у 100 та 400 разів (ок. $\times 10$, об. $\times 10$ або $\times 40$). Гістоморфометрію видалених пухлин проводили за допомогою сітки Вейбеля. Визначали питому вагу пухлинної паренхіми, питому вагу сполучної тканини та питому вагу некрозу. Подальшу статистичну обробку отриманих кількісних показників проводили за параметричним t -критерієм Ст'юдента. В роботі використано програмне забезпечення "Excel" та "Statistica".

Результати дослідження та їх обговорення. В досліджуваній групі хворих на рак легені без проявів ревматологічного ПНС плоскоклітинні карциноми мали таку будову.

Структура пухлин, в різних полях зору, була то більш диференційованим, то менш диференційованим плоскоклітинним раком. Виявлялись різні за діаметром поперечно зрізані тяжі, товсті тяжі ракових клітин оплетені сполучнотканинними смужками різної товщини, не інфільтровані і з лімфоїдною інфільтрацією. Такі зрізані поперек пухлинні тяжі мали вигляд ракових гнізд, складених з поліморфних великих клітин з поліморфним нормо- і гіперхромним ядром з нерівними контурами. В гніздах спостерігалась базальна орієнтація клітин, наявність міжклітинних містків. На цьому фоні ознак високодиференційованого плоскоклітинного раку, в структурі його майже не виявлялось характерних рогових перлин, рідко можна було побачити грудочки кератину. В багатьох гніздах ракові клітини мали просвітлену гідролізовану цитоплазму, невизначеної форми, крапчасте ядро, або ядро зморщене чи з ознаками лізису. Також спостерігалось збереження міжклітинних містків.

Подекуди зустрічались лімфатичні мікросудини, завантажені пухлинними клітинами, як ознака метастазування. Забарвлення методом Ван Гізона виявляло нещільний вміст в стромі зрілих колагенових

волокон (рис. 1). А забарвлення зрізів пухлини толуїновим синім підтверджувало перевагу над вмістом волокон в стромі аморфної речовини, що документується певною метахромазією по ходу строми.

В середині тяжів ракової пухлини часто виявлявся детрит, як ознака некротичних змін, що спостерігались в різних полях зору мікропрепарату. Але більше того: визначались ділянки, в яких некротизованими є пучки строми, а між ними – суцільний детрит з некротизованих клітин пухлинних гнізд.

При гістоморфометричних розрахунках, проведених в плоскоклітинних карциномах хворих на рак легені без проявів ревматологічного ПНС встановлено, що питома вага пухлинної паренхіми становила $56,80 \pm 9,38\%$ в центрі та $59,09 \pm 9,57\%$ на периферії пухлини відповідно. Питома вага сполучної тканини – $12,02 \pm 2,43\%$ і $11,90 \pm 2,07\%$ в центральній та периферичній зонах відповідно. Питома вага некрозу в плоскоклітинних карциномах легені хворих без ревматологічної паранеоплазії складала $31,18 \pm 4,02\%$ в центрі та $29,01 \pm 5,13\%$ на периферії пухлин.

В другій групі хворих на рак легені з ревматологічним ПНС плоскоклітинні карциноми на відміну від описаних вище у хворих без даної паранеоплазії мали такі зміни.

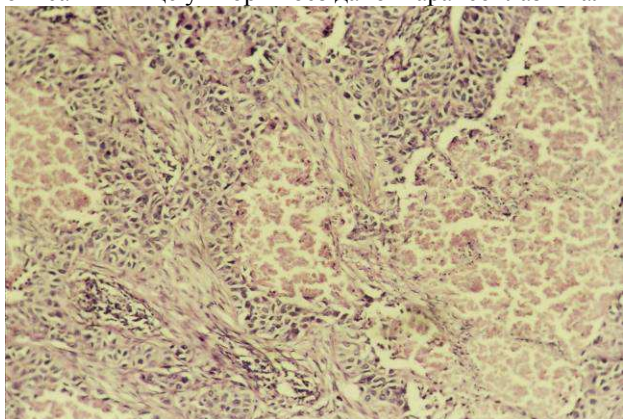


Рис. 1 Неінтенсивно забарвлені колагенові волокна, мало волокон в стромі. Плоскоклітинний рак правої легені хворого М. без проявів ревматологічного ПНС. Метод Ван Гізона, $\times 100$.

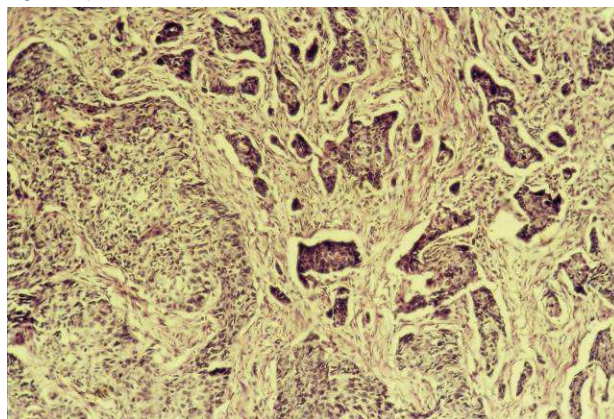


Рис. 2 Значні прошарки сполучної тканини, схожість із скіррозним характером росту пухлини. Плоскоклітинний рак правої легені хворого К. з ревматологічним ПНС. Гематоксилін-еозин, $\times 100$.

Ріст пухлин, в цьому випадку, загалом хоча й був іноді схожий на попередні випадки, проте тут виявлялись ділянки солідної будови, однак з багатішими прошарками строми, існували зони, взагалі схожі на скіррозний рак (рис. 2). Окрім звичайних розростань раку плоскоклітинної будови, у сусідстві з ними, часто виявлялися ділянки веретеноподібного раку, що було схоже на «біфазну» пухлину. Спостерігались цілі гнізда пухлинного росту з темними і світлими клітинами. Було помітно, як світлі низькодиференційовані плоскі клітини цілими полями заповнюють альвеоли.

В пухлинних осередках визначались ракові плоскі клітини, втрачалась базальна орієнтація, погано зберігались міжклітинні містки, спостерігалась повна стратифікація. Були ці ознаки не скрізь: в одних місцях помітні, а далі втрачались, однак виявлялась і незаперечна ознака плоскоклітинного раку – формування ракових перлин. Часто в середині пухлинних гнізд ракові клітини мали прозору напівпорожню цитоплазму, фокуси порожнин в ядрах, ніби зони каріолізу або явища зморщування та гідропії. Виявлялись великі ракові клітини, полігональні, ядра різної форми, поліморфні, гіперхромні. Зустрічались пласти, клітини в яких лежать то густо, то розріджено. В останньому ефекті причинами міг слугувати пікноз і повна відсутність ядер, через що відносно зростала площа цитоплазми; або клітини раку розмежовувались активною фібробластичною реакцією. В середині острівців часто відмічалась лімфоцитарна реакція. Спостерігались велетенські клітини, в цілому був помітний ефект розрідження через дегенерацію в сусідніх клітинах. Іноді було видно світлу цитоплазму великих ракових клітин, відбувалося явище кератинізації цитоплазми.

Мали місце некротичні процеси. За характером і локалізацією самі некротизовані ділянки дещо відрізнялись від таких в пухлинах пацієнтів на рак легені без проявів ревматологічної паранеоплазії. Якщо там некротизація торкалася у великій мірі значних осередків пухлинних гнізд, то в даному випадку некротизовані ділянки присутні лише окремими полями. Ракові розростання мали мереживний вигляд. В проміжках трабекул знаходилась пухка сполучна тканина, рясно інфільтрована лімфоцитами.

Забарвлення на колагенові волокна не виявляло яскравої фуксинофілії, притаманної зрілому колагену. Між пухлинними містками ці колагенові волокна виглядали нефосфорильовано та були дещо жовтуваті. Спостерігалось більш масивне представництво строми на відміну від карцином хворих без проявів паранеопластичного ревматологічного синдрому. Забарвлення гістологічних зразків пухлини толуїдиновим синім виявляло слабку або помірно виражену метахромазію в зонах пухлинної строми, що свідчить про дезінтеграцію в сполучній тканині.

Підраховано, що питома вага пухлинної паренхіми в плоскоклітинних карциномах хворих на рак легені з ревматологічним ПНС дорівнювала $54,74 \pm 9,18\%$ в центрі та $55,00 \pm 8,97\%$ - на периферії пухлини легені. Питома вага сполучної тканини складала $27,06 \pm 4,45\%$ в центрі та $32,58 \pm 5,80\%$ на периферії пухлини, що в 2,25 (центр) та 2,74 (периферія) рази ($p < 0,01$) більше ніж в аналогічних пухлинах хворих без ознак ревматологічної паранеоплазії. Питома вага некрозу в плоскоклітинних карциномах легені хворих з ревматологічним ПНС зменшувалась в

порівнянні з карциномами хворих без даного синдрому відповідно у 1,71 (з 31,18±4,02% до 18,20±2,47%, $p<0,01$) в центральній та у 2,34 рази (з 29,01±5,13% до 12,42±2,80%, $p<0,01$) на периферичній частині пухлин.

В заключення слід додати, що плоскоклітинні карциноми у хворих без проявів ревматологічного ПНС частіше мозковидної будови, з тонкими прошарками строми. В гніздах пухлин характерні клітини з базальною орієнтацією, з міжклітинними містками. Також наявні значні площі некрозів в осередках тяжів із залученням в процес стромальних стрічок. Характерними ознаками для плоскоклітинних карцином у хворих з ревматологічним ПНС є наявність значно більших прошарків строми, що вдає солідний ріст пухлини, навіть ділянки скірозного характеру. Часто втрачаються базальна орієнтація ракових клітин і міжклітинних містків, також кератинізується цитоплазма окремих пухлинних клітин. Відмінною ознакою є й те, що некротичний процес в даних карциномах набагато слабший і часто розмежований через утворення фібробластичних тяжів, ніж в пухлинах хворих без проявів ревматологічної паранеоплазії, що цілком підтверджується даними гістоморфометричних досліджень.

Висновки

1. Для первинних плоскоклітинних карцином хворих на рак легені з ревматологічним ПНС характерні більш виражений склеротичний процес в паренхімі та слабший розвиток некротичних змін в пухлинах.
2. Достовірне збільшення питомої ваги сполучної тканини ($p<0,01$) в пухлинах хворих на рак легені з ревматологічним ПНС по відношенню до аналогічних пухлин без даного синдрому в 2,25 (центр) та 2,74 (периферія) рази підтверджує перевагу у них просклеротичних змін.
3. Паралельне достовірне зменшення питомої ваги некрозу ($p<0,01$) в плоскоклітинних карциномах легені хворих з ревматологічним ПНС в порівнянні з аналогічними карциномами без даного синдрому в 1,71 (центр) та 2,34 (периферія) рази свідчить про затухання у них некротичних процесів.

Перспективи подальших досліджень: дослідження структурних особливостей в аденокарциномах легені хворих з ревматологічним ПНС.

Література

1. Прогностические и предсказывающие факторы у больных мелкокллеточным раком легкого / К. К. Лактионов, М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий [и др.] // *Практ. онкол.* – 2006. – Т. 7, №3. – С. 145–153.
2. Ревматологічні хвороби та синдроми / [А.С. Свінцицький, О. Б. Яременко, О. Г. Пузанова и др.]. - К.: Книга плюс, 2006. - 680 с.
3. Фомина Л. Л. Паранеопластические синдромы в ревматологии / Л. Л. Фомина // *Научно-практ. ревматология.* – 2002. – № 2. – С. 17–21.
4. Chakravarty E. Rheumatic syndromes associated with malignancy / E. Chakravarty, M. C. Genovese // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2003. – V. 15. – P. 35–43.
5. Initial evaluation of the patient with lung cancer / M. A. Beckles, S. G. Spiro, G. L. Colice [et al.] // *Chest.* – 2003. – V. 123. – P. 97–104.
6. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome associated with non-small-cell lung carcinoma / C. Sheehy, J. G. Ryan, M. Kelly [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – V. 26, № 11. – P. 1951–1953.
7. Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer / J. Niklinski, W. Niklinska, J. Laudanski [et al.] // *Lung Cancer.* – 2001. – V. 34, Suppl. 2. – P. 53–58.
8. Rheumatic manifestations and neoplasms / G. Jesus, A. Barcelos, C. Neves [et al.] // *J. Acta Reumatol. Port.* – 2006. – V. 31, № 4. – P. 305–321.

Реферати

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИМ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Лысенко С.А., Болух Б.А., Стрыжалковский О.В.

Микроскопически исследовано 105 плоскоклеточных карцином у больных раком легкого: 29 - у больных с ревматологическим паранеопластическим синдромом (ПНС) и 76 - без проявлений ревматологической паранеоплазии. Морфологически установлено, что для первичных плоскоклеточных карцином больных раком легкого с ревматологическим ПНС характерны более выраженный склеротический процесс в паренхиме и более слабое развитие некротических изменений в опухолях. Это подтверждено достоверным увеличением удельного веса соединительной ткани ($p<0,01$) в 2,25 (центр) и 2,74 (периферия) раза и параллельным достоверным уменьшением удельного веса некроза ($p<0,01$) в 1,71 (центр) и 2,34 (периферия) раза в плоскоклеточных карциномах легкого больных с ревматологическим ПНС по сравнению с аналогическими карциномами без даного синдрома.

Ключевые слова: рак легкого, плоскоклеточная карцинома, удельный вес соединительной ткани, удельный вес некроза.

STRUCTURAL FEATURES OF SQUAMOUS CELL CARCINOMAS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER WITH PARANEOPLASTIC RHEUMATIC SYNDROME

Lysenko S.A., Bolyukh B.A., Strizhalkovsky O.V.

Microscopically examined 105 cases of squamous cell carcinomas in patients with lung cancer: 29 - patients with rheumatic paraneoplastic syndrome (PNS) and 76 - without rheumatic paraneoplastic syndrome. Morphologically: In patients with primary squamous cell carcinoma of the lung with rheumatic PNS, a more pronounced sclerotic process was noted in the parenchyma along with a weak development of necrotic changes in tumors. This was confirmed by a significant increase of specific weight of connective tissue ($p<0,01$) by 2,25 times (center) and 2,74 times (periphery) and a parallel significant decrease of specific weight of necrosis ($p<0,01$) by 1,71 times (center) and 2,34 times (periphery) in patients with squamous cell carcinomas of the lung with rheumatic PNS compared to analogical carcinomas without the syndrome.

Key words: lung cancer, squamous cell carcinoma, specific weight of connective tissue, specific weight of necrosis.

Стаття надійшла 14.04.2012 р.