

А. С. ЯГУБОВ, В. А. КАЦ, Д. Г. ДУМАНЯН

СИМПЛАСТНАЯ АПУДОМА КАК ВАРИАНТ
НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО

Изучена ультраструктура опухолей с гистологическим диагнозом—мелкоклеточный рак и карциноид легкого. Выявлен своеобразный подтип, встречающийся как в одной, так и в другой группе опухолей. Наличие нейроэндокринных гранул в клетках опухолей данного подтипа свидетельствует об их нейрогенной природе. Необычная для эпителиальных опухолей данной локализации симпластная гистоархитектоника позволяет обозначить изученный подтип как симпластную апудому.

До настоящего времени мелкоклеточный рак легкого остается одной из наиболее актуальных проблем онкопульмонологии. Современное представление об этой опухоли формируется на основании того, что мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ) с клинических позиций является особым типом, характеризующимся крайне агрессивным течением, ранним и обширным метастазированием и неблагоприятным прогнозом. Имеется мнение, что МКРЛ представляет собой единую группу опухолей, имеющих специфическую клинико-прогностическую характеристику [2, 6]. Однако с точки зрения морфологии МКРЛ является спорной и неясной группой. В свое время данная форма рассматривалась как недифференцированный вариант бронхогенного рака [1, 9, 11]. Согласно другой, более поздней, точке зрения МКРЛ, как и карциноид легкого (КЛ), возникает из неопластически трансформированных клеток Кульчитского (К-клеток), расположенных в толще слизистой оболочки бронха [7, 8, 10], т. е. эта опухоль генетически связана с АПУД-системой. Можно предположить, что как МКРЛ, так и КЛ представляют собой варианты единой системы опухолей легкого, характеризующихся нейроэндокринной дифференцировкой. Известно, что световой микроскоп не позволяет в полной мере выявить принадлежность мелкоклеточных вариантов рака легкого к той или иной гистологической группе. Это в полной мере можно отнести и к КЛ, где идентификация подтипов на светооптическом уровне остается достаточно сложной.

Как показали работы последних лет [3—5], существенную помощь в этом может оказать электронная микроскопия. Анализируя МКРЛ и КЛ в электронном микроскопе, мы обратили внимание на особый тип клеток и их взаимоотношение в пласте, описания которых в доступной литературе нам не встретилось. Характеристике этого типа и посвящена настоящая работа.

Изучен материал 39 опухолей с гистологическим диагнозом мелкоклеточный рак и 28 опухолей с диагнозом карциноид от больных с данными новообразованиями, оперированными в МНИОИ им. П. А. Герцена за период с 1981 по 1985 год. Для электронно-микроскопического исследования материал обрабатывался по общепринятым методикам (фиксация глутаровым альдегидом с дофиксацией O_5O_4 , обезвоживание в спиртах восходящей крепости, заключение в смесь эпок-

сидных смол эпон-аралдит). Ультратонкие срезы изготавливались на ультрамикротоме ЛКВ-III и контрастировались цитратом свинца и уранилацетатом. Образцы изучались в электронном микроскопе JEM-7A.

Электронно-микроскопический анализ позволил выделить несколько подтипов МКРЛ по ультратонкому строению. Среди них наибольшую группу (17 из 39 наблюдений) составили опухоли с весьма схожим и своеобразным строением. Ткань опухоли представляла собой многоядерный симпласт с практически неразличимыми клеточными границами (рис. а). Ядра располагались на сравнительно небольшом рас-

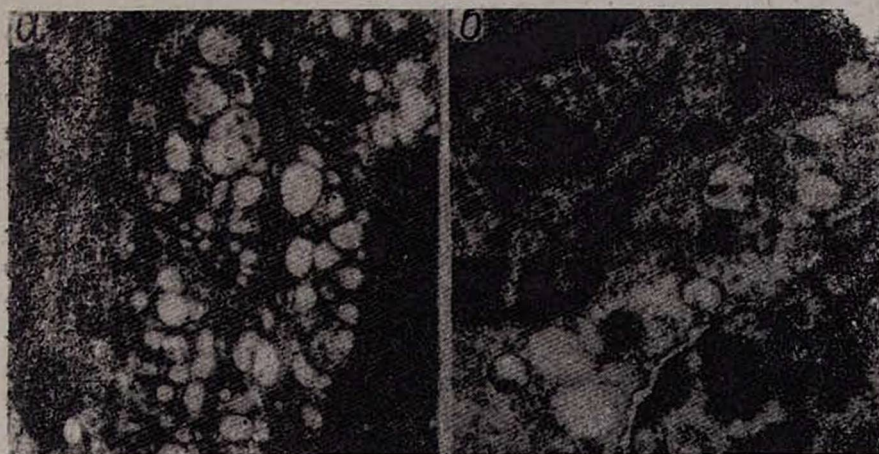


Рис. а. Ультраструктура опухоли из группы мелкоклеточного рака легкого. Отмечается строение по типу симпласта, ядра неправильной формы с изрезанными краями, содержат электронноплотный конденсированный гетерохроматин. В цитоплазме много запустевших вакуолей.

б. Ультраструктура опухоли из группы карциноидов легкого. Характерно также симпластное строение, выраженный гиперхроматоз, вакуолизация цитоплазмы, однако форма ядер более округлая, а в цитоплазме встречаются отдельные нейросекреторные гранулы. Ув. 24000.

стоянии друг от друга и имели небольшие размеры. Структура срезов ядер достаточно характерна. Они имели очень изрезанные, неровные контуры, были сильно насыщены гетерохроматином, занимавшим как краевое, так и центральное положение. Цитоплазма также имела характерное строение. Размеры ее небольшие, расстояния между ядрами примерно равны или даже меньше, чем размер самих ядер, гиалоплазма умеренной электронной плотности. В цитоплазме достаточно большое количество свободных полирибосомальных комплексов. Другие внутриклеточные органеллы содержались в очень умеренном количестве и не имели каких-либо специфических особенностей.

На этом фоне в клетках данного подтипа МКРЛ достаточно редко, но постоянно встречались гранулы с плотной сердцевинкой и светлым ободком между ней и ограничивающей наружной мембраной. Эти гранулы имели округлую форму, небольшие (до 50 мкм) стандартные размеры и располагались поодиночке.

Специфика опухолей данного подтипа МКРЛ заключается прежде всего в симпластной организации клеточных элементов опухоли и

характере строения ядер клеток. Наличие большого количества свободных полирибосом на фоне весьма умеренного количества других цитоплазматических органелл свидетельствует о высокой степени катаплазии опухолей данного подтипа, однако этот подтип МКРЛ никак нельзя расценивать как полностью анаплазированный вариант. Присутствие в цитоплазме, хотя и в небольшом количестве, мелких гранул явно нейросекреторного характера свидетельствует о том, что гистогенетически данный подтип МКРЛ связан с АПУД-системой.

Электронно-микроскопическое изучение КЛ выявило существенное разнообразие их ультратонкого строения. Это разнообразие касается прежде всего таких компонентов, как общая архитектура клеточного пласта, особенности строения самих клеток, а также особенности структурной организации нейросекреторных гранул. По этим характеристикам в исследованном материале нам удалось идентифицировать несколько вариантов. Один из вариантов имел существенные отличия от всех остальных.

Клетки данного варианта имеют плотную гиалоплазму и небольшое ядро с плотным конденсированным хроматином. В цитоплазме клеток отмечается значительное количество вакуолизированных митохондрий с небольшим количеством фрагментированных крист. Эти клетки также содержат нейросекреторные гранулы, по своему строению напоминающие гранулы, характерные для МКРЛ. Следует отметить, что подобные гранулы встречаются гораздо чаще, кроме них, можно обнаружить и более крупные гранулы.

Существенной особенностью ткани, состоящей из клеток данного типа, является отсутствие видимых межклеточных границ, что было характерно и для описанного выше подтипа МКРЛ (рис. 6). Эта ткань представляет собой единый симпласт, в котором беспорядочно расположены небольшие округлые ядра с плотным хроматином, а цитоплазма занята в основном множеством небольших вакуолизированных митохондрий с редкими кристами и мелкими запустевшими вакуолями. Иногда в таком симпласте можно встретить железистоподобные полости, которые характерны для карциноида типичного строения.

Сравнительный анализ описанных подтипов МКРЛ и КЛ свидетельствует о том, что они характеризуются общностью принципиально важных ультраструктурных признаков. Наиболее главным из них является симпластная архитектура опухолевой ткани. Поскольку данный признак необычен для эпителиальных опухолей данной локализации, то следует предположить единый генез этих подтипов. Сходство изучаемых опухолей подтверждается и весьма специфическим строением ядер клеток, основной особенностью которого является наличие большого количества конденсированного гетерохроматина. Наличие типичных нейросекреторных гранул сходного строения подтверждает нейросекреторное происхождение изученных подтипов МКРЛ и КЛ.

Говоря об идентичности строения данных новообразований, мы имеем в виду качественные признаки строения клеток и тканей (симпластная гистоархитектоника, специфика строения ядер и цитоплазмы опу-

холевых клеток). В то же время между этими группами новообразований существуют и большие различия, которые отражают степень их катаплазии. В нашей лаборатории детально разработаны схемы оценки степени катаплазии для опухолей самых различных гистогенетических групп на основании учета интенсивности специализированного и пластического синтеза клетки. Для опухолей нейроэндокринной природы прямым отражением активности специализированной функции является количество нейросекреторных гранул, а пластического синтеза — степень развития свободного полирибосомального аппарата. Однако оказалось, что хотя и данные критерии для опухолей симпластного типа полностью справедливы, но малоинформативны, поскольку нейросекреторные гранулы содержатся в небольших количествах даже в достаточно дифференцированных новообразованиях подтипа КЛ, а оценить степень развития свободных полирибосом достаточно сложно из-за высокой плотности гиалоплазмы.

В то же время для этих опухолей был обнаружен показатель, являющийся весьма чувствительным критерием степени катаплазии — это форма ядер. Данный показатель давно используется для оценки опухолей самых различных гистологических типов. В изученных нами новообразованиях изменения этого параметра особенно демонстративны. В более дифференцированных новообразованиях (подтип КЛ) ядра, сохраняя специфическую качественную структуру (плотный конденсированный гетерохроматин) имеют на срезах гладкие, правильные очертания, а в менее дифференцированных нейроэндокринных опухолях (подтип МКРЛ) они характеризуются резко изрезанными, изломанными контурами. Степень инвагинированности у них бывает настолько высокой, что на препаратах часто можно наблюдать лишь отдельные многочисленные мелкие фрагменты ядра, окруженные двойной ядерной оболочкой — «ядерная стружка».

Таким образом, электронно-микроскопический анализ мелкоклеточного рака и карциноида легкого позволил выявить и описать своеобразный подтип, который встречается как в одной, так и в другой группе опухолей. Наличие нейросекреторных гранул в клетках опухолей данного подтипа, несомненно, свидетельствует об их нейроэндокринной природе. Необычная симпластная гистоархитектоника, нехарактерная для эпителиальных опухолей данной локализации, позволяет обозначить изученный подтип как симпластная апудома, при этом менее дифференцированные варианты трактуются на светооптическом уровне как мелкоклеточный рак, а более дифференцированные — как карциноид легкого. В целом симпластная апудома является единой группой, в которой отдельные опухоли различаются лишь по степени катаплазии, и представляет собой своеобразный вариант нейроэндокринных опухолей легкого.

ՍԻՄՊԼԱՍՏ ԱՊՈՒԴՈՄԱՆ ՈՐՊԵՍ ԹՈՔԻ ՆԵՅՐՈԷՆԴՈՒՐԻՆ
ՈՒՌՈՒՑՔԻ ՏԱՐԲԵՐԱԿ

Ուսումնասիրված է հյուսվածաբանական ախտորոշումով «թոքի մանր բջջային քաղցկեղ», «թոքի կարցինոիդ» ուռուցքների անդրկառուցվածքը: Հայտնաբերվել է, որ «մանր բջջային քաղցկեղ» ախտորոշումով ուռուցքների մեծ մասը և ուսումնասիրված «թոքի կարցինոիդները» ունեն միևնույն նեյրոէնդոկրին ծագում և տարբերվում են միայն դիֆերենցման աստիճանով: Հայտնաբերվել և նկարագրվել է մի առանձնահատուկ ենթախումբ, որը հանդիպում է երկու խմբերի ուռուցքներում: Ոչ սովորական հյուսվածաբանական սիմպլաստ կառուցվածքը, որը բնորոշ չէ թոքի էպիթելալի ուռուցքների համար, թույլ է տալիս տվյալ ենթախումբը անվանել «սիմպլաստ ապուդոմա», որն իրենից ներկայացնում է թոքի նեյրոէնդոկրին ուռուցքների յուրատեսակ տարբերակ:

A. S. YAGUBOV, V. A. KATS, D. G. DUMANIAN

SIMPLASTIC APUDOMA AS A VARIANT OF THE LUNG
NEUROENDOCRINOUS TUMOR

The ultrastructures of the tumors with histologic diagnosis „small-cellular tumor“ and „carcinoid“ of the lung have been investigated.

The characteristical subtype is revealed and described, which is observed in both groups of the tumors. The presence of neuroendocrinous granules in the tumor cells testifies to the neurogenic nature of these tumors. The unusual for the epithelial tumors of this localization simplastic architectonics allows to count the studied subtype as „simplastic apudoma“.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Краевский Н. А., Ольховская И. Г., Ягубов А. С. Архив патол., 1969, 9, с. 3.
2. Переводчикова Н. И., Бычков М. Б. Мелкоклеточный рак легкого. М., 1984.
3. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А. Вопр. онкол., 1982, 1, с. 8.
4. Смирнова Е. А., Варцок Р. Вопр. онкол., 1980, 10, с. 7.
5. Ягубов А. С., Кац В. А., Думанян Д. Г. Вопр. онкол., 1986, 5, с. 36.
6. Arnold A. M. Brit. J. Dis. Chest., 1979, 73, 327.
7. Bench K. G., Corrin B., Pariente H., Spencer H. Cancer, 1970, 22, 1163.
8. Corrin B., McMillan M. Brit. J. Cancer, 1968, 24, 755.
9. Hattori S., Matsuda M., Tateishi H. et al. Cancer, 1972, 30, 4, 1014.
10. McDowell E., Barrett L., Trump B. Lab. Invest., 1976, 34, 202.
11. Walter J. B., Price D. M. J. Path. Bact., 1960, 80, 1, 121.