

УДК 57.012:611-018.7:616.33-006.6-091

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ПРИ КАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДКА

Непомнящих Г.И., Мезенцева Г.А., Постникова О.А., Русинова С.Г.

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии»
СО РАМН, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Для изучения изменений структуры эпителиоцитов при различных формах рака желудка был проведен светооптический и электронно-микроскопический анализ биоптатов желудка, включающий опухолевые очаги и перифокальную зону. Установлено, что на отдалении от опухолевого очага у пациентов с высоко- и умереннодифференцированными карциномами желудка наиболее типичными изменениями являются распространенная неполная кишечная метаплазия и ассоциированная с этими участками дисплазия на фоне диффузной атрофии эпителия. В прилежащих к опухоли участках слизистой оболочки нередко обнаруживалась неравномерная гиперплазия эпителия. В перифокальных зонах при низкодифференцированной и перстневидно-клеточной карциномах, а также при недифференцированном раке желудка на первый план вышли атрофические изменения слизистой оболочки и дисплазия генеративных зон эпителия. При изучении регионарных лимфатических узлов с акцентом на наличие, размер и множественность метастазов выяснилось, что у пациентов с аденокарциномами метастазы обнаружены в 37% случаев, у больных с недифференцированным раком желудка – в 38%, при смешанных формах опухоли желудка наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах выявлено у 60% оперированных больных, что значительно превышало показатели первых двух групп.

Ключевые слова: рак желудка, эпителиоциты, патоморфология

STRUCTURAL CHANGES OF EPITHELIOCYTES IN GASTRIC CARCINOMAS

Nepomnyashchikh G.I., Mezentseva G.A., Postnikova O.A., Rusinova S.G.

*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology CD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

To investigate changes of epitheliocytes in various types of gastric cancer, biopsy specimens from tumor foci and perifocal zone were analyzed using light and electron microscopy. It has found that in tissue specimens taken at a distance from the tumor foci of patients with high- and moderately differentiated carcinomas of the stomach, the most typical changes comprised a widespread incomplete intestinal metaplasia and associated with these areas dysplasia, developing on the background of diffuse epithelial atrophy. In the areas adjacent to the tumor, an irregular mucosal hyperplasia was often detected. In specimens from perifocal areas of low-differentiated and signet ring cell carcinomas, as well as of undifferentiated gastric carcinomas, atrophic changes of mucosa and dysplasia of the generative epithelial zone took a leading role. The study of regional lymph nodes with an emphasis on the presence, size and multiplicity of metastases revealed that in patients with adenocarcinomas metastases were found in 37% of cases, in patients with undifferentiated gastric cancer – in 38%, and in mixed-type cancer metastases in regional lymph nodes were detected in 60% of operated patients, which was significantly higher than the rates in the first two groups.

Keywords: gastric cancer, epithelial cells, pathomorphology

Опухолевые клетки отличаются от нормальных нарушениями прочной сопряженности между процессами роста и дифференцировки [9]. Увеличение темпа воспроизводства озлокачествленных клеток обеспечивается не столько через укорочение митотического цикла, сколько за счет возрастания количества тех элементов, которые вместо достижения терминальной степени дифференцировки остаются во фракции роста [6, 11, 13]. В качестве еще одного механизма немалую роль играет «карикатурная» сигнальная связь, то есть нарушенная интеграция между малигнизированными клетками, проходящими через этапы дифференцировки, и микроокружением [2, 4]. Достигнут значительный прогресс в области изучения морфофункциональных особенностей слизистой оболочки желудка при предраке и раке, отчасти связанный с развитием высокочувствительных

способов выявления в гистологических срезах отдельных тканевых и клеточных компонентов [1, 3]. Однако многие аспекты структурно-метаболической перестройки слизистой оболочки желудка при ее малигнизации остаются предметом дискуссий, и поиск изменений, предшествующих возникновению опухоли, по-прежнему актуален [5, 10].

Цель исследования – провести комплексный морфологический анализ, включающий световую и электронную микроскопию, для оценки популяций опухолевых клеток и не трансформированной слизистой оболочки опухолевых очагов при раке желудка.

Материал и методы исследования

Проведено исследование операционного материала 102 пациентов (61 мужчины и 41 женщины в возрасте от 33 до 77 лет) со злокачественными новообразованиями желудка различных TNM стадий по международной классификации ВОЗ. На ос-

новании патоморфологического анализа опухолей в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ клинические наблюдения разделены на три основные группы. Первую группу составили 59 пациентов (34 мужчины и 25 женщин в возрасте от 38 до 77 лет) с аденокарциномами желудка. В зависимости от степени дифференцировки опухолей в этой группе были выделены две подгруппы: с высоко- и умереннодифференцированными аденокарциномами – кишечный рак по классификации Лаурена (1965) и с низкодифференцированными аденокарциномами и перстневидно-клеточным раком (диффузный рак по Лаурену). Исследованы 83 образца ткани опухоли желудка и 71 образец нетрансформированной слизистой оболочки. Вторая группа состояла из 25 человек (13 мужчин и 12 женщин в возрасте от 48 до 70 лет) с недифференцированным раком желудка – изучено 35 образцов опухоли, и 30 – нетрансформированной слизистой оболочки. В третью группу вошли 18 пациентов (14 мужчин и 4 женщины в возрасте от 33 до 76 лет) со смешанными формами опухолей желудка – изучено 26 фрагментов ткани опухоли и 22 – нетрансформированной слизистой оболочки.

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с окраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутоновые срезы окрашивали реактивом Шиффа и азуром II. Исследования проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе JEM 1010 при ускоряющем напряжении 80 кВт.

Результаты исследования и их обсуждение

Светооптическое исследование первичных опухолей пациентов 1-й группы выявило превалирование зрелых форм аденокарцином, характеризующихся формированием папиллярных и тубулярных железистых структур, умеренно выраженной тканевой и клеточной атипией, появлением патологических митозов, в разной степени выраженными фиброзными изменениями стромы. В низкодифференцированной аденокарциноме среди обширных скоплений опухолевых клеток или фиброзных полей с трудом обнаруживались мелкие железы, степень анаплазии опухолевых клеток возрастала. Перстневидно-клеточный рак отличался диффузным распределением клеток типичной перстневидной формы и, как правило, отсутствием десмопластической реакции стромы.

Особый интерес представляло изучение состояния слизистой оболочки желудка в отдаленных от опухоли участках. При кишечном типе рака светооптическое исследование фрагментов пилорического отдела желудка во всех наблюдениях выявило наличие распространенной неполной кишечной метаплазии. Обращала на себя внимание атрофия слизистой оболочки, ино-

гда выраженная, с заметным истончением собственной пластинки, дистрофическими изменениями покровно-ямочного эпителия и уменьшением количества желез [7]. Диспластические изменения эпителия от слабой до тяжелой степени (увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, снижение секреции мукоида, псевдомногорядность, повышение митотической активности) обнаружены в большинстве исследованных фрагментов. Характерна многофокусность диспластических изменений, нарастающих по направлению к опухолевому очагу.

В фундальном отделе желудка очаговая кишечная метаплазия эпителиоцитов отмечена у 25% пациентов. Диспластические изменения энтеролизованного и интактного эпителия выявлены в половине наблюдений. Моноуклеарная инфильтрация отличалась слабой интенсивностью и поверхностной локализацией. В целом, патологические изменения в фундальном отделе желудка носили менее выраженный характер по сравнению с пилорическим отделом.

При изучении регионарных лимфатических узлов обращали внимание на наличие, размер и множественность метастазов. У пациентов с аденокарциномами метастазы в лимфатических узлах обнаружили у 37% больных.

Таким образом, светооптическое исследование первичных опухолей желудка пациентов 1-й группы выявило преобладание зрелых форм аденокарцином, характеризующихся формированием капиллярных и тубулярных железистых структур, умеренно выраженной тканевой и клеточной атипией. В большинстве случаев зрелых аденокарцином опухолевый очаг хорошо отграничен от окружающих тканей стенки желудка. Перстневидно-клеточный рак отличался диффузным распределением изолированных округлой формы клеток, содержащих в цитоплазме большое количество слизи. Опухоль характеризовалась инфильтративным ростом и была плохо отграничена от окружающих тканей [8, 12].

Новообразования у пациентов 2-й группы состояли из полиморфных либо монорморфных по составу анапластических клеток, располагающихся в виде тяжей, комплексов, или изолированно друг от друга. Клеточные ядра различались по основным светооптическим характеристикам: форме, размерам, окраске. Наиболее часто в клетках недифференцированного рака желудка встречались крупные гиперхромные угловатой формы ядра, а также небольшие светлые пузырьковые ядра. Цитоплазма была, как правило, скудная и плохо различима. Анализ частоты и выраженности

патологических изменений нетрансформированной слизистой оболочки обнаружил их сходство с перифокальными процессами при диффузном типе карцином в первой группе наблюдений, что свидетельствует об определенном гистогенетическом единстве этих вариантов рака желудка. Ведущим патологическим изменением являлась дисплазия генеративных зон желудочного эпителия на фоне атрофически-склеротических процессов. Метастазы в регионарных лимфатических узлах обнаружены у 38% пациентов, что соответствует аналогичному показателю в первой группе.

Таким образом, светооптическое исследование опухолей желудка пациентов 2-й группы выявило наличие недифференцированного рака с солидным или скirroзным характером роста. Опухолевый очаг был плохо отграничен от окружающих тканей стенки желудка, отличался инфильтративным ростом и латеральным распространением опухоли по подслизистому слою.

Смешанные формы (3-я группа) сочетали в одном опухолевом очаге участки аденокарцином с различной степенью дифференцировки (часто с перстневидными клетками) либо разные патогистологические варианты рака желудка. Морфологическая картина отражала направление «дедифференцировки» клеточных популяций от центра к периферии опухоли. Практически во всех исследованных случаях карцинома распространялась в глубь желудочной стенки, инвазируя подслизистый, мышечный, иногда серозный слой, в ряде наблюдений комплексы раковых клеток выявлялись в большом сальнике или брыжейке поперечной ободочной кишки.

В слизистой оболочке вне опухолевого очага у 60% пациентов имела кишечная метаплазия, ограниченная пилорическим отделом желудка; с такой же частотой встречались атрофия, склероз и густая полиморфно-клеточная инфильтрация. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах выявлено у 60% оперированных больных этой группы, что значительно превышало данные первых двух анализируемых групп.

Таким образом, светооптический анализ перифокальных процессов в слизистой оболочке при различных патогистологических формах рака желудка показал, что при высоко- и умереннодифференцированных аденокарциномах наиболее типичными изменениями являются распространенная неполная кишечная метаплазия и ассоциированная с этими участками дисплазия на фоне диффузной атрофии эпителия. При низкодифференцированной и перстневид-

но-клеточной аденокарциномах, а также при недифференцированном раке желудка на первый план выходят атрофические изменения слизистой оболочки и дисплазия генеративных зон эпителия [14].

Электронно-микроскопический анализ аденокарциномы желудка выявил множественные патологические изменения ультраструктуры малигнизированных клеток: большие, неправильной формы ядра с изрезанными контурами и неравномерным распределением крупноглыбчатого гетерохроматина в кариоплазме, увеличенным количеством ядрышек, иногда атипичными митозами.

При перстневидно-клеточном раке желудка преобладали опухолевые клетки с переполненной секреторными гранулами цитоплазмой и эксцентрически расположенным ядром аномальной формы. Слизистая оболочка желудка вне опухолевого очага отличалась мозаичностью ультраструктурной картины. В очагах кишечной метаплазии, кроме типичных покровно-ямочных эпителиоцитов, обнаружены также каемчатые и бокаловидные клетки, цитоплазма которых была переполнена крупными электронно-прозрачными глобулами слизи, а уплощенные ядра отеснены к базальному полюсу клеток. На апикальной поверхности каемчатых эпителиоцитов выявлялись высокие, нерегулярно расположенные микроворсинки. В цитоплазматическом матриксе большое число митохондрий и развитая гранулярная цитоплазматическая сеть. Отражением атрофических процессов в слизистой оболочке желудка было наличие большого числа эпителиоцитов, почти лишенных микроворсинок, имеющих электронно-плотную цитоплазму с едва различимыми органеллами. В дистрофически измененных клетках покровно-ямочного эпителия наблюдалось уменьшение количества секреторных мукоидных гранул, среди которых преобладали незрелые, с плотным содержимым и неровными контурами. Диспластические изменения эпителиоцитов выражались в увеличении размеров ядер, появлении крупных ядрышек, значительном снижении содержания внутриклеточного муцина.

При недифференцированном раке желудка преобладали атипичные клетки с гладкими, лишенными микроворсинок контурами. Клеточные ядра отличались большими размерами, с глубокими инвагинациями в нуклеолемме, придающими ядру причудливую двухлопастную или трехлопастную форму. Изучение желудка при недифференцированном раке на отдалении от первичной опухоли показало высокую

степень развития атрофически-склеротических процессов слизистой оболочки и наличие диспластических изменений эпителия, ассоциированных с генеративными зонами (желудочные ямки, верхние отделы шеек желез). Неполная кишечная метаплазия носила очаговый характер и была ограничена, как правило, пилорическим отделом желудка. Анализ частоты и выраженности патологических изменений нетрансформированной слизистой оболочки при недифференцированном раке выявил их сходство с перифокальными процессами при диффузном типе карцином в первой группе наблюдений, что свидетельствует об определенном гистогенетическом единстве этих вариантов рака желудка.

Ультраструктурный анализ карцином желудка со смешанным типом строения подтвердил полиморфизм тканей и клеточную атипию, обнаруженные при светооптическом исследовании. В участках опухоли обнаружили злокачественные клетки с признаками секреции слизи в виде различных по размеру гранул, содержащих муцин. При снижении уровня дифференцировки по направлению к периферии опухоли наблюдалось прогрессирующее изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения размеров ядер. В слизистой оболочке желудка на отдалении от опухолевого очага в ряде случаев отсутствовали патологические изменения покровно-ямочного эпителия. По мере приближения к опухолевому очагу нарастала выраженность и гетерогенность изменений эпителиальных структур слизистой оболочки желудка. Анализ перифокальных процессов в окружающей слизистой оболочке желудка выявил меньшую распространенность и частоту предраковых изменений (дисплазии, неполные кишечные метаплазии и атрофии эпителия), чем в других исследованных группах пациентов. В целом, это свидетельствует о более высоких темпах опухолевой прогрессии смешанных форм карцином желудка.

Заключение

Проведен комплексный морфологический анализ, включающий световую и электронную микроскопию опухолевых очагов, нетрансформированной слизистой оболочки, и регионарных лимфатических узлов при раке желудка. По результатам микроскопического исследования слизистой оболочки желудка на отдалении от опухолевого очага у пациентов с высоко- и умереннодифференцированными карциномами желудка установлено, что наиболее типичными изменениями являются распро-

страненная неполная кишечная метаплазия и ассоциированная с этими участками дисплазия. В прилежащих к опухоли участках слизистой оболочки нередко обнаруживалась неравномерная гиперплазия эпителия. При низкодифференцированной и перстневидно-клеточной карциномах, а также при недифференцированном раке желудка на первый план выходит дисплазия генеративных зон эпителия; неполная кишечная метаплазия носит очаговый характер.

Список литературы

1. Морфологическая диагностика вариантов дисплазии и раннего рака желудка / Т.А. Белоус, Г.А. Франк, К.К. Пугачев, Л.В. Литвинова // Новое в онкологии: Сб. науч. трудов. – Вып. 1. – М., 1995. – С. 74–81.
2. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. – Л.: Медицина, 1982. – 303 с.
3. Проллиферативная активность клеток опухоли при кишечном и диффузном типах рака желудка / М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер, И.В. Степанов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 4 (46). – С. 36–40.
4. Серов В.В., Золотаревский И.Б., Берестов А.В. Ранний рак желудка: морфология, гистология, морфогенез // Арх. патологии. – 1990. – № 5. – С. 70–74.
5. Рак желудка при первично-множественных злокачественных опухолях / В.И. Чисов, Л.А. Вашакмадзе, А.В. Бутенко, П.А. Морозова // Первично-множественные злокачественные опухоли / под ред. В.И. Чисова, А.Х. Трахтенберга. – М., 2000. – С. 233–241.
6. Mucinous gastric carcinomas: clinicopathologic and molecular analyses / J.S. Choi, M.A. Kim, H.E. Lee, H.S. Lee, W.H. Kim // Cancer. – 2009, Aug. 1. – Vol. 115, № 15. – P. 3581–90.
7. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma / H.M. El-Zimaity, H. Ota, D.Y. Graham et al. // Cancer. – 2002. – Vol. 94, № 4. – P. 1428–1436.
8. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study / C.G. Jiang, Z.N. Wang, Z. Sun, F.N. Liu, M. Yu, H.M. Xu // Surg. Oncol. – 2011 Jun 1. – Vol. 103, № 7. – P. 700–3.
9. McLoughlin J.M. Adenocarcinoma of the stomach: a review // Proc. (Bayl Univ Med Cent). – 2004 Oct. – Vol. 17 № 4. – P. 391–9.
10. Noffsinger A. and Waxman I. Preinvasive Neoplasia in the Stomach: Diagnosis and Treatment // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2007. – Vol. 5. – P. 1018–1023.
11. Gastric cancer histology: clinicopathologic characteristics and prognostic value / J.M. Park, Y.J. Jang, J.H. Kim, S.S. Park, S.H. Park, S.J. Kim, Y.J. Mok, C.S. Kim // J Surg Oncol. – 2008 Dec 1. – Vol. 98, № 7. – P. 520–5.
12. Tumor differentiation phenotype in gastric differentiated-type tumors and its relation to tumor invasion and genetic alterations / K. Yamazaki, Y. Tajima, R. Makino, N. Nishino, S. Aoki, M. Kato, M. Sakamoto, K. Morohara, T. Kaetsu, M. Kusano // World J Gastroenterol. – 2006 Jun 28. – Vol. 12, № 24. – P. 3803–9.
13. Clinicopathologic characteristics and prognosis of mucinous gastric carcinoma / M. Zhang, G.Y. Zhu, H.F. Zhang, H.Y. Gao, X.F. Han, Y.W. Xue // J Surg Oncol. – 2010 Jul 1. – Vol. 102, № 1. – P. – 64–7.
14. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas / H.C. Zheng, X.H. Li, T. Hara, S. Masuda, X.H. Yang, Y.F. Guan, Y. Takano // Virchows Arch. – 2008 May. – Vol. 452, № 5. – P. 525–34.

References

1. Belous T.A., Frank G.A., Pugachev K.K., Litvinova L.V. *Morfologicheskaya diagnostika variantov displazii i rannego raka zheludka. Novoe v onkologii: Sbornik nauchnykh trudov. Вып. 1.* Moskva, 1995, pp.74–81.
2. Golovin D.I. *Oshibki i trudnosti gistologicheskoi diagnostiki opuholei.* Leningrad: Meditsina, 1982. 303 p.
3. Zavyalova M.V., Perelmutter V.M., Stepanov I.V., Vtorushin S.V., Afanasiev S.G., Avgustinovich A.V. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, no. 4 (46), pp. 36–40.
4. Serov V.V., Zolotarevsky I.B., Berstov A.V. *Arch. Patologii*, 1990, no. 5, pp. 70–74.
5. Tchisov V.I., Vashakmadze L.A., Butenko A.V., Morozova P.A. *Rak zheludka pri pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh opuholiakh. V sb. Pervichno-mnozhestvennyye zlokachestvennyye opuholi.* Red. V.I. Tchisov, A.H. Trahtenberg. Moskva, 2000, pp. 233–241.
6. Choi JS, Kim MA, Lee HE, Lee HS, Kim WH. Mucinous gastric carcinomas: clinicopathologic and molecular analyses – *Cancer*. – 2009, Aug. 1. Vol.115, no. 15. pp. 3581–90.
7. El-Zimaity H.M., Ota H., Graham D.Y. et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma – *Cancer*. 2002. Vol. 94, no. 4. pp. 1428–1436.
8. Jiang C.G., Wang Z.N., Sun Z., Liu F.N., Yu M., Xu H.M. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study – *Surg. Oncol.* 2011 Jun 1. Vol. 103, no. 7. pp. 700–3.
9. McLoughlin J.M. Adenocarcinoma of the stomach: a review – *Proc. (Bayl Univ Med Cent)*. – 2004 Oct. Vol. 17. no. 4. pp. 391–9.
10. Noffsinger A. and Waxman I. Preinvasive Neoplasia in the Stomach: Diagnosis and Treatment – *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007. Vol. 5. pp. 1018–1023.
11. Park J.M., Jang Y.J., Kim J.H., Park S.S., Park S.H., Kim S.J., Mok Y.J., Kim C.S. Gastric cancer histology: clinicopathologic characteristics and prognostic value – *J Surg Oncol.* 2008 Dec 1. Vol. 98, no. 7. pp. 520–5.
12. Yamazaki K., Tajima Y., Makino R., Nishino N., Aoki S., Kato M., Sakamoto M., Morohara K., Kaetsu T., Kusano M. Tumor differentiation phenotype in gastric differentiated-type tumors and its relation to tumor invasion and genetic alterations – *World J Gastroenterol.* 2006 Jun 28. Vol. 12, no. 24. pp. 3803–9.
13. Zhang M., Zhu G.Y., Zhang H.F., Gao H.Y., Han X.F., Xue Y.W. Clinicopathologic characteristics and prognosis of mucinous gastric carcinoma – *J Surg Oncol.* 2010 Jul 1. Vol. 102, no. 1. pp. 64–7.
14. Zheng H.C., Li X.H., Hara T., Masuda S., Yang X.H., Guan Y.F., Takano Y. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas – *Virchows Arch.* 2008 May. Vol. 452. no.5. pp. 525–34.

Рецензенты:

Гуляева Л.Ф., д.б.н., профессор, зав. лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Горчаков В.Н., заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, зав. лабораторией функциональной морфологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 13.04.2012.