

© Данилова И.А., 2011  
УДК 618.19-006.6-07-018:57.086.164

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНХИМАТОЗНОГО КОМПОНЕНТА ОСНОВНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ РАКА ЖЕЛУДКА

*И.А. Данилова*

ГОУВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.  
Мечникова Росздрава, г. Санкт-Петербург

**Комплексным** (гистологическим, исследованием 1041 прогрессирующего рака желудка (РЖ) (1995-2004 г.г.) с групповым выделением трех основных (кишечной, диффузной, смешанной) гистологических форм опухоли установлены диагностически значимые общие и частные (в пределах гистологической формы) морфологические (тканевые, клеточные) и морфофункциональные особенности органоспецифически переменного паренхиматозного компонента, что свидетельствует о рациональности дополнения классификационной системы ВОЗ-P.Lauren (2000 г.) смешанной гистологической формой роста.

**Ключевые слова:** рак желудка, клинко-морфологический анализ, паренхиматозно-стромальный компонент, прогноз болезни.

Строгое постоянство эпителиально-стромальных взаимоотношений как важнейшая биологическая особенность раковой прогрессии определяет особую теоретическую и прикладную значимость комплексной морфологической оценки паренхимы и стромы опухоли [2, 5]. При этом диагностическая, классификационная и прогностическая верификация новообразования основана на преимущественном исследовании паренхиматозного компонента. Такое положение, в частности, характеризует рак желудка (РЖ) с присущей ему предельной органоспецифической переменностью морфологии, морфофункциональной активности, типа роста, характера внутри- и внеорганный прогрессии паренхимы [6, 9]. С целью оптимизации трудностей госпитальной и популяционной оценки РЖ предложен особый - групповой методический подход с выделением трех базовых гистологических форм (ГФ) опухоли: кишечной (КРЖ), диффузной (ДРЖ), смешанной (СРЖ) [3, 4, 8, 11]. Необходимость детализации важнейших гистологических, гистохимических, иммуногистохимических особенностей паренхиматозного компонента выделенных ГФ определила цель настоящего исследования.

### **Материалы и методы**

1041 ретроспективное и текущее операционное наблюдение РЖ (архив прозектуры больницы им. императора Петра Великого за 1995-2004 г.г.) с многоплановым клинко-морфологическим анализом: качественно-количественных гистологических (тканевых, клеточных), гистохимических (слизиеобразование), иммуногистохимических (пролиферативный потенциал, клеточное обновление, гистогенез) особенностей прогрессирующего паренхиматозного компонента. Методической особенностью работы являлась широкая вырезка фиксированного в 10% нейтральном формалине тканевого материала (эпицентр и зоны прогрессии опухоли; фон; края резекции). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм с обзорной (гематоксилин и эозин) и

специальной (альциановый синий, ШИК-реакция) окраской исследовали гистологически и гистохимически. В 94 наблюдениях проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии маркеров: пролиферации (Ki-67, PCNA); ингибитора апоптоза (bcl-2); гистогенеза (Pan-Cytokeratin-PCK) (табл. 1).

Таблица 1

**Иммуногистохимическое исследование паренхиматозного компонента  
рака желудка**

№ п/п	АНТИ-ТЕЛА	БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ	РАЗВЕДЕНИЕ	ПРОИЗВО- ДИТЕЛЬ
1.	Ki67	Пролиферативная активность	Ядерная	RTU	DAKO
2.	PCNA (Proliferating cells nuclear antigen)	Пролиферативная активность	Ядерная	1:200	DAKO
3.	bcl-2 (B-cell lymphoma gene number 2) / Онкобелок	Ингибитор апоптоза	Цитоплазма- тическая	1:50	DAKO
4.	Pan- Cytokeratin (PCK)	Эпителиальный гистогенез	Цитоплазма- тическая	RTU	Novocastra

Осуществляли: микрофотографирование и качественную (визуализация отсутствия или слабо, умеренно, резко выраженной окраски) и полуколичественную оценку (0 - отсутствие окрашивания; 1+ - < 5% иммунопозитивных клеток; 2+ - 5% - 25%; 3+ - 26% - 50%; 4+ - > 50%). Проводили статистическую обработку данных (критерии хи-квадрат, Стьюдента при  $p < 0,05$ ; Statgraphics Centurion XV).

**Результаты и их обсуждение**

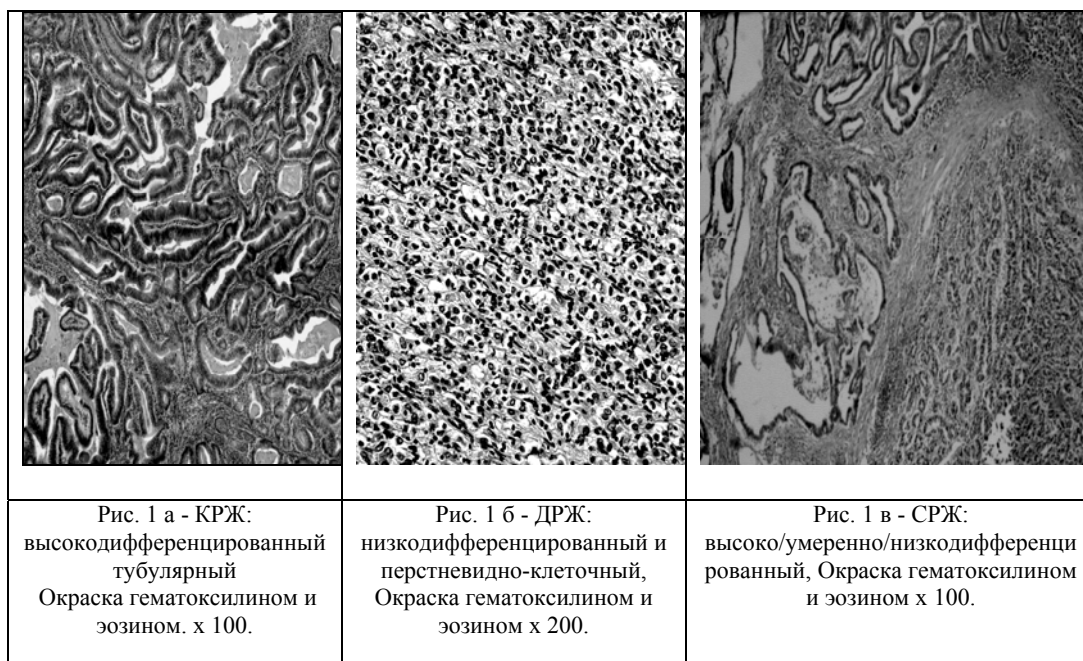
Кишечную форму РЖ (КРЖ), составившую 383 (36,79% случаев), выделяли на основе тканевого (железистого) типа роста (рис. 1 а). При этом основной (железистый) тип формообразования не исключал разнообразия внутригрупповых вариантных направлений тканевой дифференцировки: железисто-сосочковой, солидно-криброзной, коллоидной. Вариантное представительство КРЖ существенно дополнялось крайне редкими железисто-плоскоклеточной, цистаденопапилломатозной и ворсинчатой формами роста, не представленными в классификации ВОЗ-P.Lauren (2000). Пределы одной опухоли чаще содержали многовариантные (с морфологическими переходами) направления железистой дифференцировки паренхимы - 299 (78,07%), значительно реже - однокомпонентный железистый тип - 84 (21,93%) случаев. Преобладающим гистологическим вариантом КРЖ являлась темноклеточная умеренно/высокодифференцированная аденокарцинома, менее характерными - низкодифференцированная солидно-криброзная и сочетанная: соответственно 169 (44,13%), 120 (31,33%) и 94 (24,54%) случаев. Основную клеточную дифференцировку КРЖ представлял темноклеточный (толстокишечного типа) раковый эпителиоцит с цилиндрическим полярным ядром, четким апикальным краем и низким ядерно-цитоплазматическим индексом. ИГХ особенностью паренхиматозного компонента КРЖ (24 наблюдения) являлось сочетание: высокой пролиферативной (Ki67/4+; PCNA/3+) активности и интенсивного клеточного обновления (bcl-2/1+), что согласуется с данными об уровнях PCNA-экспрессии в железисто-сосочковом РЖ [10]. Паренхиму КРЖ характеризовало постоянство

морфофункциональной активности, не исключавшей количественной (от минимальной до избыточной - при коллоидной дифференцировке) и качественной (смешанный гистохимический состав) вариабельности слизи. Наиболее устойчивым микроскопическим признаком служила внеклеточная («просветная») топография секрета.

К *диффузной форме РЖ (ДРЖ)* отнесено 272 (26,13%) наблюдения с не тканевым (диффузным) типом роста и разнообразной цитологической характеристикой паренхимы: перстневидноклеточной, мелкоклеточной лимфоцитоподобной, анапластической, гистиоцитоподобной, реже - эозинофильноподобной и гигантоклеточной (рис. 1 б). Паренхиму ДРЖ также представляли низкодифференцированные «примитивные» мелкожелезистые структуры со сходным мономорфным (лимфогистиоцитоподобным, кубическим) эпителием и морфологическими переходами между ними: соответственно 120 (44,12%), 85 (31,25%) и 67 (24,63%) наблюдений. Выявленные нами цитологические особенности и характер роста ДРЖ согласуются с феноменом «эпителиально-мезенхимального перехода» (epithelial-mesenchymal shifting) в опухолях молочной железы, связанного с ослаблением межклеточных связей и утратой типовых эпителиально-клеточных характеристик [7]. Такая особенность паренхимы ДРЖ имеет важное дифференциально-диагностическое значение с учетом симуляции опухолевого роста иммунокомпетентными и лимфопролиферативными процессами.

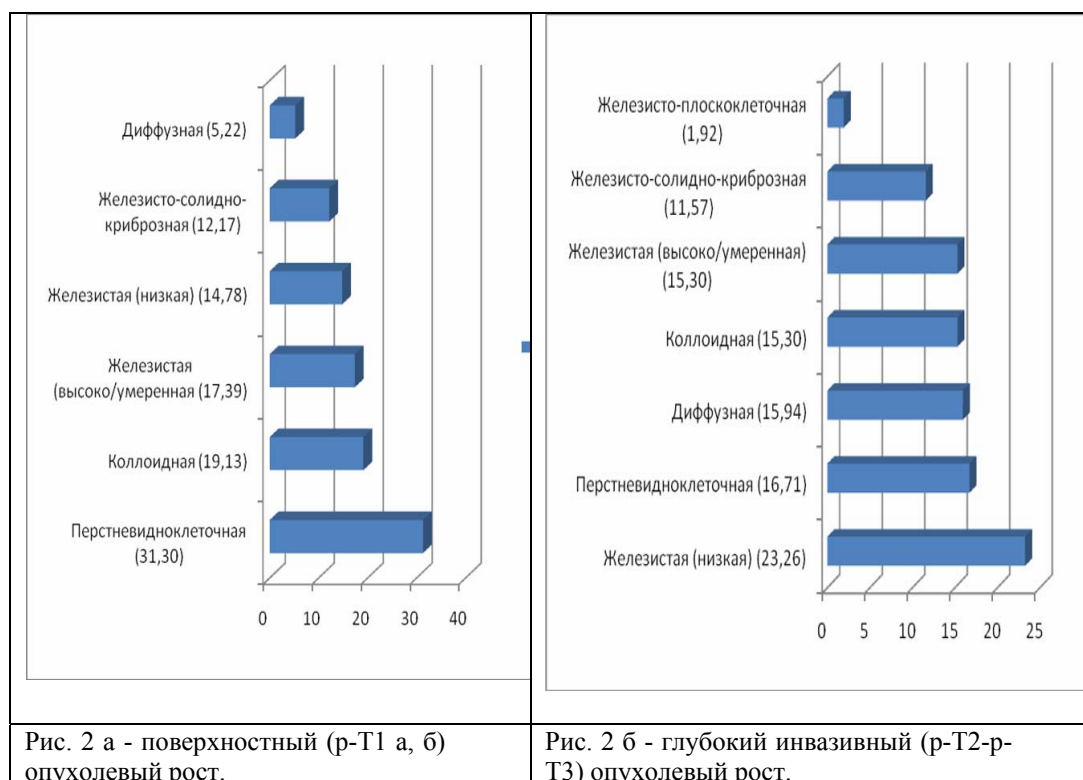
Установленная исследованием цитологическая «пестрота» ДРЖ не противоречила преобладанию перстневидноклеточной дифференцировки (83/38,24% наблюдений), что соответствовало постулату ВОЗ (2000 г.) о ее полипатентном гистогенетическом потенциале. Паренхима ДРЖ (44 наблюдения) отличалась от КРЖ: низким (Ki67+/25%/2+) и умеренным (PCNA+/50%/3+) пролиферативным опухолевым потенциалом при невысоком (bcl-2+/50%/3+) апоптозе. Сочетание отмеченного нами формального сходства паренхимы ДРЖ с неэпителиальным лимфогистиоцитоподобным пролифератом при постоянстве слизееобразования подчеркивало устойчивость гистогенетических особенностей РЖ даже при значительном снижении тканевой дифференцировки. Это определяло дополнительный дифференциально-диагностический признак ДРЖ - преимущественно внутриклеточную, реже стромальную топографию слизистого секрета с аналогичным КРЖ смешанным гистохимическим составом.

*Смешанную форму РЖ (СРЖ)*, дополнительно выделенную из группы опухолей, не классифицируемых ВОЗ, представляло большинство операционных наблюдений (386/37,08%) (рис. 1 в).



**Рис. 1 а - в. Основные гистологические формы рака желудка**

В 62 (5,96%) случаях с внутрислизистым и подслизистым (p-T1) опухолевым ростом имелось пропорциональное (0,94) количественно-качественное сочетание высоко/умеренно дифференцированных (типичных для КРЖ) и диффузных (типичных для ДРЖ) структур - соответственно 56 (48,70%) и 59 (51,30%). При преобладающей (36/31,30%) перстневидноклеточной дифференцировке коллоидная, высоко/умеренно/низкодифференцированная железистая, железисто-солидно-криброзная и диффузная формы соответственно составили только 22 (19,13%), 20 (17,39%), 17 (14,78%), 14 (12,17%) и 6 (5,22%) наблюдений. Отсюда, СРЖ характеризовали существенные гистологические особенности: ранняя и широкая реализация сочетанных направлений опухолевой дифференцировки по типу КРЖ и ДРЖ (рис. 2 а). В 324 (94,04%) случаях СРЖ с глубоким инвазивным (p-T2-p-T3) ростом соотношение основных компонентов паренхимы опухоли смещалось в сторону диффузного (0,79). При этом нарастали частота и разнообразие опухолевых форм: низкодифференцированных железистых (130/16,71%), перстневидноклеточных (124/15,94%), диффузных, в том числе анапластических (181/23,26%), высоко/умереннодифференцированных железистых и коллоидных (по 119/15,30%), железисто-солидно-криброзных (90/11,57%) (рис. 2 б).



**Рис. 2 а, б. Внутригрупповая вариантная гистологическая дифференцировка СРЖ.**

Следует подчеркнуть, что высокодифференцированный рост кишечного типа встречался в глубоких отделах стенки желудка независимо от наличия в основном опухолевом узле.

В целом, прогрессирующий паренхиматозный компонент СРЖ характеризовали три топографических типа опухолевого роста: многофокусный (без топографической связи опухолевых очагов друг с другом); сочетанный (без морфологических переходов); сочетанный, с многочисленными морфологическими переходами - соответственно 45 (72,58%), 12 (19,35%) и 5 (8,06%) наблюдений. Опухоли с тотальным внутри- и внеорганным (p-T3-p-T4) прорастанием имели преимущественно равнозначное количественное представительство структур КРЖ и ДРЖ - 179 (55,24% случаев), реже (114/35,19%) - преобладание диффузного, наиболее редко (31/9,57%) - кишечного компонентов.

ИГХ характеристику СРЖ (26 случаев) определяли: устойчивая (8/80%) Ki67+/3+- экспрессия в кишечном и диффузном компонентах паренхимы; качественное постоянство (10/100%) bcl-2+- и PCNA+-реакций, их количественная корреляция с тканевым типом роста - кишечным - от (2+) до (3+) и диффузным - по (4+). Такие показатели, очевидно, определяют корреляцию варибельной морфофункциональной активности СРЖ с преобладающим тканевым (кишечным, диффузным) компонентом паренхимы. Отсюда, СРЖ характеризует: наибольшая фенотипическая гетерогенность с предельным разнообразием гистологических вариантов опухолевого роста, обуславливающим непреодолимые объективные трудности морфологической верификации СРЖ. Это положение, в частности, объективирует выявленную нами ранее неадекватную популяционную диагностику РЖ с подавляющим преобладанием учетной формы опухоли «БДХ (без

дополнительной характеристики)», отсутствующей в системе ВОЗ - 10744 (82,3%) из 13150 популяционных наблюдений [1].

#### Выводы

Установленные сравнительным комплексным клинико-морфологическим исследованием общие и частные (в пределах гистологической формы) закономерности паренхиматозного компонента РЖ определяют целесообразность и фундаментальную и прикладную (клинико-диагностическую, прогностическую) значимость выделения основных (базовых) ГФ: кишечной, диффузной, смешанной. Предпринятое нами групповое распределение органоспецифически вариабельного РЖ впервые обосновало предельную микроскопическую (топографическую, качественно-количественную) «анархию» СРЖ «рациональным» представительством лишь двух (кишечной, диффузной) форм паренхиматозного компонента РЖ. Это положение определяет СРЖ как наиболее неустойчивую по уровню и направлению дифференцировки форму опухоли в пределах эпителиального дифферона, что выходит далеко за пределы КРЖ и ДРЖ. Полученные данные свидетельствуют о рациональности дополнения классификационной системы ВОЗ-P.Lauren (2000 г.) смешанной гистологической формой РЖ и его терминологической, смысловой, диагностической и прогностической значимости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ современного патоморфоза рака желудка на популяционном уровне / И.А. Данилова и др. // Медицинский академический журнал. - 2008. - Т. 8, № 3. - С. 35-45.
2. Аничков Н.М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н.М. Аничков, И.М. Кветной, С.С. Коновалов. - СПб : «Издат-во «Прайм-ЕВРОЗНАК», 2004. - 224 с.
3. Данилова И.А. К вопросу о клинико-морфологических вариантах рака желудка / И.А. Данилова // Архив патологии. - 2005. - Т. 67, № 5. - С. 32-34.
4. Данилова И.А. Комплексное изучение основных морфологических форм рака желудка в связи с показателями их прогностической оценки / И.А. Данилова, Н.М. Аничков // Архив патологии. - 2009. - № 5. С. 27 - 31.
5. Журавлева Т.Б. // Общие и частные вопросы воспаления и иммунитета. - М., 1988. - С. 16 - 21.
6. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma / H. Zheng et al. // Anticancer Res. - 2006. - Vol. 26, N 5 A. - P. 3579 - 3583.
7. Guarino M. Epithelial-mesenchymal transition and tumour invasion / M. Guarino // Int. J. Biochem. Cell. Biol. - 2007. - Vol. 39, N 12. - P. 2153 - 2160.
8. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal - type carcinoma An attempt at a histoclinical classification / P. Lauren // Acta Pathol. Microbiol. Scand. - 1965. - Vol. 64. - P. 31-49.
9. Stout A.P. Atlas of Tumor Pathology, Section YI-Fascicle 21 "Tumors of the Stomach" / A.P. Stout. - Washington, D.C.- Published by the Armed Forces Institute of Pathology, 1953. - P. 9-104.
10. The relationship of MMP-9, VEGF and PCNA expressions and their clinical significance in gastric adenocarcinoma / F.J. Zhao et al. // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. - 2009. - Vol. 48, N 2. - P. 114 - 117.
11. World Health Classification of Tumours: International Agency for Research on Cancer (IARC) Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / Edited by S. R. Hamilton, L. A. Aaltonen. - Lyon : IARC Press. - 2000. - P. 38 - 44.

## MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PARENCHYMAL COMPARTMENT OF BASIC HISTOLOGICAL FORMS OF GASTRIC CARCINOMA

*I.A. Danilova*

**Complex comparative clinico-morphological (histological, histochemical, immunohistochemical) research of 1041 hospital surgical cases of a progressive gastric carcinoma (GC) (1995-2004) with group allocation of three basic (intestinal, diffuse, mixed) histological forms of a tumor are established diagnostically significant general and particular (within histological form) morphological (tissue, cellular) and morpho-functional features of organo-specifically variable parenchymal compartment that testifies the rationality of mixed histological form of growth addition for classification system WHO-P.Lauren (2000).**

**Key words:** gastric cancer, clinical and morphological analysis, parenchymal-stromal component, the prognosis of the disease.

Данилова Ирина Анатольевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ГОУВПО Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. Тел. раб.: 8(812) 543-93-24, дом.: 8(812) 307-89-78, мобильный: 8 -905- 2728753; e-mail: imd@rambler.ru.