

ОСОБЛИВОСТІ РОСТУ ПЕРИФЕРИЧНОГО РАКУ ЛЕГЕНІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ МАКРОСКОПІЧНИХ І ЦИТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчено відношення периферичного раку легені (ПРЛ) до стінки бронха та зміни його слизової оболонки у 21 пацієнта, що обстежувались і лікувались у Національному інституті раку МОЗ України. Проведено зіставлення макроскопічних характеристик операційних матеріалів пухлин із результатами доопераційних цитологічних досліджень за результатами ексfolіативних досліджень – фібробронхоскопії (мазки і промивні води бронхів) та мокротиння. Цитологічні препарати забарвлювали за методами Паппенгейма і Папаніколау та вивчали за допомогою мікроскопа Olympus CX21 (збільшення X200, X400, X900).

Мета дослідження – визначити характер росту периферичного раку легені по відношенню до стінки бронха.

Залежно від характеру ураження слизової оболонки найближчого до пухлини бронха хворих поділили на 3 групи. У першу групу ввійшло 12 (57 %) хворих, у яких слизова оболонка бронха була не змінена. Лише у 2 (17 %) із них у цитологічних препаратах до операції було знайдено пухлинні клітини.

У другій групі опинилися 2 (10 %) пацієнти, у яких слизова оболонка найближчого до пухлини бронха мала мінімальні зміни без екзофітного росту пухлини. У цитологічних препаратах пухлинні клітини не виявлено.

У третій групі було 7 (33 %) хворих, у яких на слизовій оболонці найближчого до пухлини бронха спостерігався невеликий екзофітний пухлинноподібний ріст із незміненою поверхнею слизової оболонки. Цитологічним способом лише у 2 (29 %) пацієнтів виявлено ракові клітини. Найвірогідніше, такі клітини потрапили в цитологічні препарати з м'якої паренхіматозної пухлини.

Результати дослідження свідчать про те, що епітелій слизової оболонки бронхів у більшості випадків не змінений, що виключає початок розвитку з нього ПРЛ, а назва – «бронхогенний» рак – не має морфологічного підґрунтя. Пухлинна маса в паренхімі легені і незмінений найближчий до неї бронх, який «провалюювався» в м'яку пухлину, опосередковано свідчать про виникнення ПРЛ з альвеолярного епітелію, що підтверджується відомими експериментальними даними.

Ключові слова: рак легені, слизова оболонка бронха, патологоанатомічне дослідження, цитологічне дослідження, гістогенез.

Вступ

Рак легені (РЛ) є найчастішим онкологічним захворюванням у чоловіків в усьому світі. Спостерігається і висока смертність від цього захворювання [8]. За уточненими даними, в Україні у 2017 р. захворюваність у чоловіків на РЛ становила 60,3, а в жінок – 13,5 на 100 тис. населення [8]. Останнім часом збільшилась частота захворювання на РЛ у жінок. Співвідношення захворювання на РЛ у чоловіків і жінок, за даними різних авторів, становить 10:5–7 [7,9]. Діагностується РЛ переважно в III або IV стадіях, коли використати повний курс спеціального лікування вже неможливо [8].

Тому відпрацювання питань стосовно ранньої діагностики, яка б сприяла ефективному

і менш затратному лікуванню хворих на РЛ, є актуальним медичним і соціальним завданням [2,4-6,14]. Водночас рання діагностика передбачає вивчення безпосереднього джерела розвитку РЛ, тобто його гістогенезу [1,9], що сприятиме створенню обґрунтованих програм профілактики, використанню ефективних методів лікування і подовженню життя пацієнтів [2,4-6].

Гістогенез РЛ можна вивчати лише в експерименті. Результати експериментальних досліджень викладено у доволі великій кількості джерел [3,9-13,15-16]. Вони свідчать про те, що РЛ бере початок з клітин альвеолярного епітелію, але до цих пір в онкопульмонології нема єдиного погляду на гістогенез РЛ. У людському організмі можна отримати лише опосередковані

дані, які можуть наблизити дослідників до вивчення цього питання.

Патологоанатоми під час макроскопічного дослідження операційного матеріалу та отримання його для морфологічної діагностики не вивчають питання гістогенезу РЛ. Перед ними не стоїть таке завдання. Воно може бути предметом спеціального дослідження.

Крім того, в літературі часто РЛ називають бронхогенним. Така назва передбачає розвиток РЛ з бронха. Але, за даними літератури [1,10], це не має однозначного морфологічного підтвердження і потребує додаткових наукових пошуків.

З огляду на невизначеність згаданих питань ми зробили спробу долучитися до цієї теми.

Мета дослідження – визначити характер росту периферичного раку легені по відношенню до слизової оболонки стінки бронха.

Матеріал і методи дослідження

Проведено макроскопічні дослідження операційного матеріалу 21 хворого з периферичним РЛ (ПРЛ), які обстежувались і лікувались у Національному інституті раку МОЗ України. Матеріал усіх хворих верифікований гістологічним методом згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією [14]. Вивчали співвідношення розвинутої пухлини зі стінкою найближчих до неї бронхів. Макроскопічні дані зіставляли з результатами експлікативних цитологічних досліджень, які проводили на етапі доопераційного обстеження хворих. Цитологічні дослідження проводили за фібробронхоскопічними матеріалами (мазок

з бронхів і промивні води бронхів) та мокротинням. Виготовлені цитологічні препарати забарвлювали за методами Паппенгейма і Папаніколау і вивчали за допомогою мікроскопа Olympus CX21 зі збільшеннями: X200; X400; X900.

Результати дослідження та їх обговорення

Макроскопічне дослідження периферичної форми РЛ проводили за операційними матеріалами. Вивчали пухлину і зміни найближчого до неї бронха та наявність чи відсутність в останньому змін слизової оболонки. Схему ураження легені раковим захворюванням подано на рис. 1.

Залежно від характеру змін слизової оболонки найближчого до пухлини бронха всіх хворих поділено на 3 групи (табл.).

До першої групи ввійшло 12 (57 %) хворих, у яких слизова оболонка була інтактна. Вона мала блідо-рожевий колір, була блискуча і пружна. Кінець бронха «провалювався» в м'яку пухлину. Тобто слизова оболонка найближчого до самої пухлини бронха була не змінена, що свідчить про відсутність будь-якої реакції його епітеліальної оболонки на наявність росту ракової пухлини.

За даними таблиці можемо впевнитися, що в цитологічних препаратах 10 хворих, що становили 83 % усіх пацієнтів першої групи, знайдено лише незмінені клітини циліндричного епітелію, а пухлини не відмічались.

Циліндричний епітелій мав характерні риси: циліндричну форму, видовжену базофільну з оксифільним компонентом слабо забарвлену

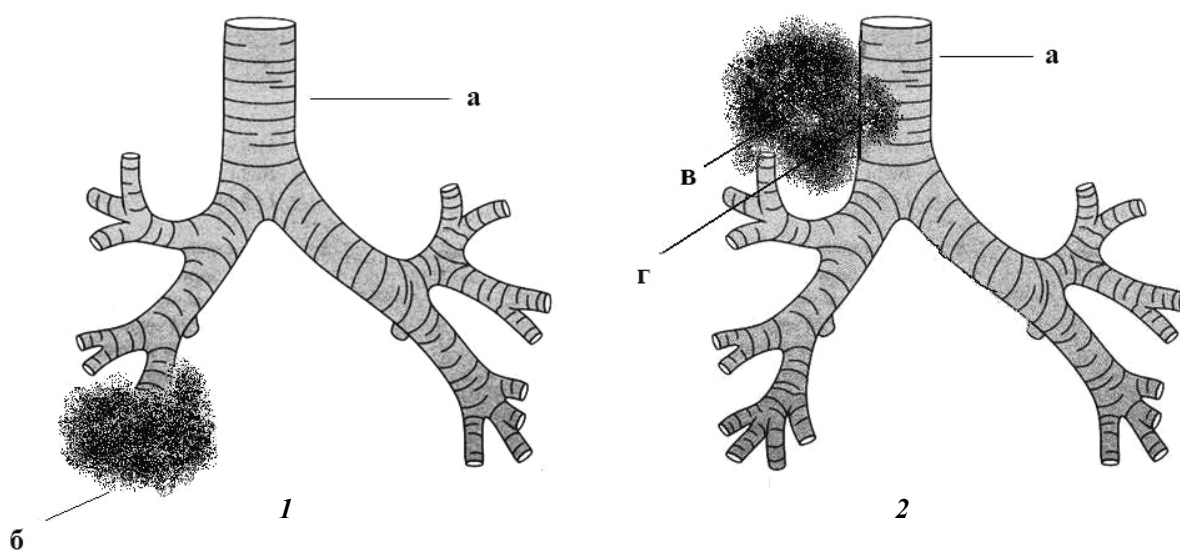


Рис. 1. Схематичні зображення уражень раком легені за різних типів його росту:
1 – периферичне новоутворення, а – головний бронх, б – ракова пухлина;
2 – ендоперибронхіальне новоутворення, в – перибронхіальна частина пухлини,
г – ендобронхіальна частина пухлини

Таблиця. Результати макроскопічних і ексфолятивних цитологічних досліджень за наявності периферичного раку легені

Макроскопічні зміни слизової оболонки бронхів за операційним матеріалом	Вміст пухлинних клітин у цитологічних препаратах			
	Наявні		Відсутні	
	Абс	%	Абс	%
Незмінена слизова оболонка бронха 12 (57 %)	2	17	10	83
Змінена слизова оболонка без екзофітного росту 2 (10 %)	0	0	2	100
Наявний екзофітний ріст 7 (33 %)	2	29	5	71
Всього: 21 (100 %)	4	19	17	81

цитоплазму і овальні, нормохромні ядра з рівномірною дрібнозернистою структурою хроматину (рис. 2).

У решти 2 (17 %) хворих цієї групи в цитологічних препаратах було знайдено пухлинні клітини, які могли потрапити в ексфолятивний матеріал з м'якої пухлини, до якої підходив бронх із незміненою слизовою оболонкою. Ракові клітини були поліморфними, мали збільшені розміри, базofilну, слабо забарвлену цитоплазму. Їхні ядра були неправильної округлої або овальної форми та мали нерівномірну структуру хроматину. У кожному ядрі візуалізувались великі голубі ядереця. Пухлинні клітини розміщувались у групах і порізно (рис. 3).

У другій групі досліджень було 2 (10 %) хворих, у яких слизова оболонка найближчого до пухлини бронха мала мінімальні зміни без екзофітного росту пухлини. Вона була тьмяна, мало пружна, білого кольору з рожевим відтінком. У цитологічних препаратах спостерігались тільки клітини незміненого циліндричного епітелію бронхів. Пухлинні клітини в ексфолятивному матеріалі не відмічались.

До третьої групи ввійшло 7 (33 %) хворих. На слизовій оболонці найближчого до пухлини

бронха спостерігався невеликий екзофітний пухлиноподібний ріст розміром 0,3–0,8 см у діаметрі, з пружною, майже не зміненою слизовою оболонкою і в декілька разів (до 3–12 см) більшим перибронхіальним ростом дистально розгалуженої пухлини в паренхімі легені. Тканина пухлини мала м'яку консистенцію і була світло-сірого кольору. У цитологічних препаратах цієї групи хворих лише у 2 (29 %) пацієнтів на доопераційному етапі обстеження знайдено клітини залозистого раку. У решти 5 (71 %) хворих у цитологічних препаратах спостерігались лише незмінені клітини циліндричного епітелію.

Проведене дослідження ставило за мету дослідити зміни епітелію слизової оболонки бронха, що безпосередньо прилягає до самої пухлини, для визначення можливості початку росту (гістогенезу) периферичного РЛ з епітелію бронхів чи з альвеолярного епітелію.

Результати досліджень показали, що слизова оболонка найближчого до пухлини бронха у 12 (57 %) хворих була зовсім інтактна, пружна, блискуча, блідо-рожевого кольору, що відповідало нормі. У 7 (33 %) пацієнтів спостерігався невеликий екзофітний ріст і мало змінена

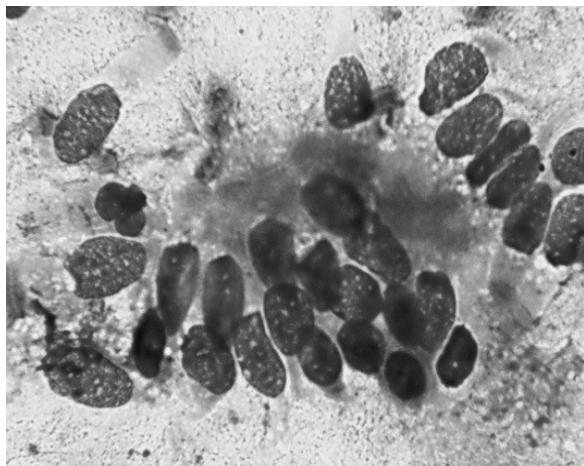


Рис. 2. Циліндричний епітелій з незміненої слизової оболонки бронха. Цитологічний препарат. Паппенгейм, Х900

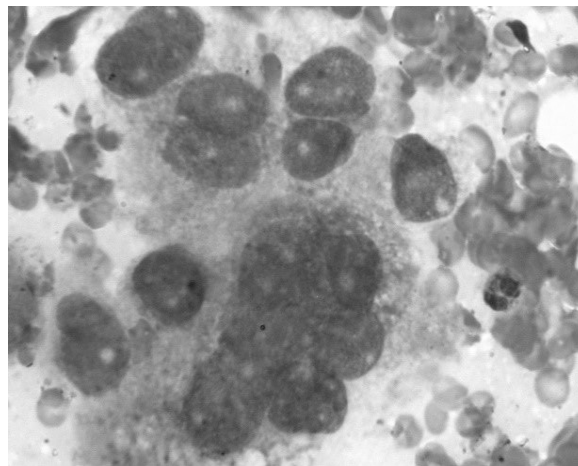


Рис. 3. Залозистий рак легені. Ексфолятивний матеріал з бронха. Цитологічний препарат. Паппенгейм, Х900

слизова оболонка бронха, яка була пружна, тьмяна, тобто її не проростала пухлина.

Детальне макроскопічне дослідження слизової оболонки кінця бронха, який «провалювався» в пухлину, не виявило будь-яких змін його епітеліальної вистілки, що виключає початок росту ПРЛ з неї. Одночасно спостерігався розповсюджений паренхіматозний ріст ракової пухлини. Вивчення структури самої пухлини засвідчило, що її маса є однорідною, м'якою і не має прямого зв'язку зі слизовою оболонкою бронха, а лише прилягає до нього. Зважаючи на зазначену м'яку консистенцію пухлини, можна стверджувати, що ракові клітини можуть з неї легко потрапити в просвіт бронха, що і спостерігалось лише у 4 хворих.

Зіставлення результатів операційного макроскопічного і цитологічного досліджень на доопераційному етапі обстеження пацієнтів дало змогу констатувати, що лише у 4 (19 %) хворих знайдено клітини ракової пухлини, тоді як у 17 (81 %) хворих пухлинні клітини в цитологічних препаратах не знайдено. Це свідчить про відсутність пухлинного ураження епітеліальної оболонки бронха і є обґрунтуванням для твердження, що ПРЛ розвивається в паренхімі легені, свій ріст починає не зі стінки бронха і тому його не можна називати бронхогенним.

На відміну від цього, коли визначається масивна ракова пухлина в паренхімі легені поруч із бронхом, у якого зовсім не змінена слизова оболонка, є підґрунтя вважати, що ПРЛ бере початок з альвеолярного епітелію, і ці дані

знаходять підтвердження в експериментальних дослідженнях низки вчених [2,3,15,16].

Висновки

1. Виявлено, що слизова оболонка бронхів у переважній більшості обстежених операційних матеріалів хворих із ПРЛ не мала морфологічних змін, що виключає початок розвитку з неї ракової пухлини.

2. Мінімальні зміни слизової оболонки бронхів, які є найближчими до ракової пухлини у хворих з периферичною формою РЛ, не дали змоги виявити в цитологічних препаратах пухлинні клітини, а лише клітини циліндричного епітелію, що підтверджує цілісність епітеліальної вистілки бронха.

3. Установлено, що у разі наявності екзофітного пухлиноподібного утворення в бронху, покритого незміненою слизовою оболонкою, пухлинні клітини в цитологічних препаратах виявлено лише у 2 (29 %) хворих. Найімовірніше, такі клітини потрапили в цитологічні препарати з м'якої паренхіматозної пухлини, що не може підтвердити початок розвитку (гістогенез) новоутворення з бронхіального епітелію.

4. Виконане морфологічне дослідження на тканинному і клітинному рівнях є певним внеском у розвиток онкопульмонології і доповнює банк даних з онкоморфології, що може бути враховане під час доопрацювання Міжнародної гістологічної класифікації пухлинних захворювань легені.

Список літератури

1. Болгова ЛС, Туганова ТН. Рак легкого: вопросы гистогенеза и цитологической диагностики. КИМ. 2013; 168 с.
2. Веснушкин ГМ, Плотникова НА, Семенченко АВ, Анисимов ВН. Мелатонин угнетает канцерогенез легких, индуцируемый уретаном у мышей. Вопросы онкологии. 2006;52(2):164–8.
3. Грицоте ЛА. Экспериментальные опухоли легких. Москва: Медицина; 1975. 166 с.
4. Ерохин ВВ, Романова ЛК. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва: Медицина; 2000. 496 с.
5. Есипова ИК. Легкое в патологии. Новосибирск: Наука; 1975. Ч. II. 248 с.
6. Загоруйко АК, Аскари ТА. Атлас ультраструктурной морфологии респираторного отдела легких. Симферополь: AZ-PRESS-COHAT; 2002. 142 с.
7. Туганова ТН, Болгова ЛС. Сравнительные данные цитогенетических показателей альвеолярного эпителия и опухолевых клеток при плоскоклеточном раке легкого. Клиническая онкология. 2011;3:102–6.
8. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО, та ін. Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. Київ; 2019. № 20. 102 с.
9. Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. Nature. 2014;507(7491):190–4. DOI: 10.1038/nature12930
10. Eramo A, Lotti F, Sette G. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. Cell Death Differ. 2008;15(3):504–14. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402283
11. Giangreco A, Reynolds SD, Stripp BR. Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchoalveolar duct junction. The American journal of pathology. 2002;161(1):173–182. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64169-7
12. Sneddon JB, Werb Z. Location, location, location: the cancer stem cells niche. Cell Stem Cell. 2007;1(6):607–11. DOI: 10.1016/j.stem.2007.11.009
13. Sutherland KD, Proost N, Brouns I, et al. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. Cancer Cell. 2011;19(6):754–64. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.04.019
14. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press. 2015; 412 p. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630
15. Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea – a paradigm shift. Cancer Res. 2006;66(4):1883–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3153
16. Xu X, Rock JR, Lu Y, et al. Evidence for type II cells as cells of origin of K-Ras-induced distal lung adenocarcinoma. Proc Natl Acad Sci. 2012;109(13):4910–5. DOI: 10.1073/pnas.1112499109

References

1. Bolgova LS, Tuganova TN. Lung cancer: issues of histogenesis and cytological diagnosis. KIM. 2013; 168 p. Russian.
2. Vesnushkin GM, Plotnikova NA, Semenchenko AV, Anisimov VN. Melatonin inhibits urethane-induced carcinogenesis tumors in murine lung. Problems in oncology. 2006; 52(2):164–8. Russian.
3. Griczyute LA. Experimental lung tumors. Moscow: Mediczina. 1975; 166 p. Russian.
4. Erokhin VV, Romanova LK. Cellular lung biology in normal and pathology. Moscow: Mediczina. 2000; 496 p. Russian.
5. Esipova IK. Lung in pathology. Moscow: Nauka. 1975; Part II. 248 p. Russian.
6. Zagorulko AK, Askari TA. Atlas of ultrastructural morphology of the respiratory lung. Simferopol: AZ – PRESS – SONAT. 2002; 142 p. Russian.
7. Tuganova TN, Bolgova LS. Comparative data of cytogenetic indicators of alveolar epithelium and tumor cells in squamous cell lung cancer. Klinicheskaya onkologiya. 2011;3:102–6. Russian.
8. Fedorenko ZP, Michailovich YuI, Goulak LO, et al. Cancer in Ukraine, 2017–2018. Incidence, mortality, rates of activity of oncological service. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. Kyiv; 2019. No. 20. 102 p. Ukrainian.
9. Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. Nature. 2014;507(7491):190–4. DOI: 10.1038/nature12930
10. Eramo A, Lotti F, Sette G. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. Cell Death Differ. 2008;15(3):504–14. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402283
11. Giangreco A, Reynolds SD, Stripp BR. Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchoalveolar duct junction. The American Journal of Pathology. 2002;161(1):173–182. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64169-7
12. Sneddon JB, Werb Z. Location, location, location: the cancer stem cells niche. Cell Stem Cell. 2007;1(6):607–11. DOI: 10.1016/j.stem.2007.11.009
13. Sutherland KD, Proost N, Brouns I, et al. Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung. Cancer Cell. 2011;19(6):754–64. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.04.019
14. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press. 2015; 412 p. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630
15. Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea – a paradigm shift. Cancer Res. 2006;66(4):1883–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3153
16. Xu X, Rock JR, Lu Y, et al. Evidence for type II cells as cells of origin of K-Ras-induced distal lung adenocarcinoma. ProcNatlAcadSci. 2012;109(13):4910–5. DOI: 10.1073/pnas.1112499109

L. Bolgova, A. Ponomarenko

FEATURES OF GROWTH OF PERIPHERAL LUNG CANCER ACCORDING TO THE RESULTS OF MACROSCOPIC AND CYTOLOGICAL RESEARCH

We studied the peripheral lung cancer (PLC) in the bronchial sheath and the changes of their mucous membranes in 21 patients, which were examined and treated at the National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine. Ours task was to compare macroscopic characteristics of surgical tumor materials with the results of preoperative cytological preparations of exfoliate materials – fibrobronchoscopy and sputum. Cytological samples were stained using the Pappenheim and Papanicolaou methods and examined using the Olympus CX21 microscope, with the magnification: X200, X400, X900.

The goal of the study was to determine the characteristics of growth of peripheral lung cancer with the bronchial sheath.

Depending on the lesion of the mucous membrane closest to the tumor of the bronchus, patients were divided into 3 groups. The first group included 12 (57 %) patients in whom the bronchial mucosa was not changed. In 2 (17 %) of them, tumor cells were found in cytological smears before surgery.

The second group consisted of 2 (10 %) patients which had the mucous membrane closest to the bronchial tumor had minimal changes without exophytic tumor growth. In cytological preparations of these patients, tumor cells are not found.

The third group of 7 (33 %) patients with closest to the bronchus tumor mucous membrane showed a small exophytic tumor growth with unchanged surface of the mucous membrane. Using the cytological method, we detected that only 2 (29 %) patients had cancer cells. The detected cancer cells in the cytological smears most likely are derived from a soft parenchymal tumor.

Thus, the results of the research indicate that the epithelium of mucous membrane of the bronchi in most cases is unchanged, which precludes the onset of PLC development, and the definition – “bronchogenic” cancer has no morphological basis. Tumor tissue of the lung parenchyma and unchanged closest to tumour bronchus, which “collapses” into the soft tumor, indirectly indicates the alveolar epithelium as an origin of PLC, which confirm by notable experimental data.

Keywords: lung cancer, bronchial mucosa, pathoanatomical research, cytological research, histogenesis of lung cancer.

Матеріал надійшов 19.04.2020