

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛИЯ И КАРЦИНОМ СТЫКОВЫХ ЗОН В РАЗНЫХ ОРГАНАХ.

Нина БОГДАНСКАЯ, доктор хабилитат мед. наук, Наталья ДОЙКОВА, доктор мед. наук,
Ираида ЯКОВЛЕВА, доктор хабилитат мед. наук, профессор, Александр ДОЙКОВ.

Институт Онкологии, г. Кишинев, Р. Молдова

e-mail: n.doikova@mail.ru

Резюме

Изучение гистологических и иммуногистохимических особенностей покровного эпителия в стыковых зонах разных органов (в области наружного зева шейки матки, в аноректальной области, в носоглотке) показало, что в зонах перехода многослойного плоского эпителия в однослойный формируется своеобразный покровный эпителий, названный нами стыковым. Обнаружено, что этот эпителий имеет признаки как многослойного плоского, так и разных типов однослойного эпителия. Карциномы этой зоны по иммуногистохимическим признакам соответствуют эпителию стыковой зоны, однако могут отличаться по выраженности экспрессии и локализации разных цитокератинов. Выявлены особые плоскоклеточные карциномы, названные метапластическими, в которых одновременно присутствуют цитокератины, характерные для многослойного плоского эпителия, и цитокератины однослойного эпителия. Во всех карциномах обнаружены признаки очаговой неполной ЭМТ, участки полной ЭМТ встречаются в единичных случаях низкодифференцированного плоскоклеточного и недифференцированного рака носоглотки в веретенообразных опухолевых клетках.

Ключевые слова: стыковой эпителий, карцинома, ЭМТ, иммуногистохимия

Rezumat. Caracteristicile histologicele și immunohistochimice a epitelului de acoperire și carcinomelor zonelor joncționale a diferitelor organe

Studiul specificațiilor histologice și immunohistochimice a epitelului de acoperire în zonele joncționale în diferite organe (în zona distală a colului uterin, în zona anorectală și în nasofaringele) a arătat ca în zonele de tranziție a epitelului scuamocelular pluristratificat în cel unistratificat se formează un epiteliu de acoperire deosebit numit de noi epitelii joncțional. A fost depistat că acest epiteliu are caracteristicile epitelului scuamocelular pluristratificat, precum diferitelor tipuri de epitelii unistratificat. Carcinoamele din zona respective după caractere imunohistochimice corespund cu epitelii zonelor joncționale, însă pot diferi prin expresivitatea și localizația diferitelor citokeratine. Au fost descoperite carcinoamele scuamocelulare deosebite numite metaplastice, în care sunt prezenți citokeratine caracteristice atât pentru epitelii pluristratificat cât și pentru cel unistratificat. În toate carcinoamele au fost depistate caracterele tranziției epitelio-mezenchimale focale, zonele de tranziție epitelio-mezenchimală completă sunt depistate în unele cazuri de cancer scuamocelular nasofaringean slab diferențiat sau nediferențiat, precum și în celulele fuziforme tumorale.

Cuvintele-cheie: epitelii joncțional, carcinoma, tranziția epitelio-mezenchimală, imunohistochimie

Summary. Histological and immunohistochemical characteristics of squamous epithelium and carcinomas of junctional zones in various organs.

The study of histological and immunohistochemical particularities of squamous epithelium in junctional zones of various organs (in distal part of cervix, anorectal zone and nasopharynx) showed that in zone of transition of stratified squamous epithelium in simple epithelium a particular type of epithelium is formed named by us a junctional epithelium. It was discovered, that such epithelium has characters of both stratified squamous and other simple epitheliums. Carcinomas of that region from immunohistochemic aspect correspond to junctional epithelium but may vary in its expressivity and localization of cytokeratines. We have identified special types of squamocellular carcinomas, called metaplastic, in which at the same time there are present cytokeratines specific to either stratified squamous epithelium or simple epithelium. In all carcinomas we have observed signs of focal incomplete epithelia-mesenchymal transition, zone with complete epithelia-mesenchymal transition were identified in stand-alone cases of low differentiated squamocellular and non-differentiated cancer of nasopharynx, as well as in fuziform tumorous cells.

Key-words: Junctional epithelium, carcinoma, epithelio-mesenchymal transition, immunohistochemistry

Введение

Современные морфологические исследования с применением комплекса гистологических и иммуногистохимических методов открывают

новые возможности в изучении опухолей, особенно их гистогенеза. Гистогенез раковой опухоли неразрывно связан с эпителием, из которого она развивалась. В ряде полых и трубчатых органов су-

существуют зоны, где стыкуются разные типы покровного эпителия (многослойный плоский и однослойный). В частности, такие зоны выявлены в шейке матки, аноректальной области, носоглотке и др. [1] В шейке матки стыковые зоны формируются в области наружного маточного зева между многослойным плоским эпителием эктоцервикса и однослойным призматическим эпителием эндоцервикса [1, 17]. В аноректальной области существует стыковая зона между покровным однослойным призматическим эпителием колоректального типа и многослойным плоским неороговевающим эпителием, переходящим в многослойный плоский эпителий кожного типа [3, 4, 9]. В носоглотке стыковые зоны определяются в участках перехода покровного многорядного призматического эпителия слизистой носоглотки в многослойный плоский неороговевающий эпителий соседних органов (ротоглотки, ротовой полости), а также возникают в самой слизистой носоглотки [2, 12, 13, 14, 18]. Однако до настоящего времени не проводилось в совокупности гистологическое и иммуногистохимическое изучение покровного эпителия и карцином стыковых зон.

В последнее время большое внимание уделяется изучению эпителиально-мезенхимальной транзиции (ЭМТ) в карциномах различных органов [10, 11, 15, 16]. ЭМТ – это сложный многоступенчатый процесс, при котором происходит изменение клеточного фенотипа с эпителиального на мезенхимальный [1, 6, 7, 8, 10]. В результате опухолевые клетки изменяют свою форму на более вытянутую, нарушается их связь в эпителиальных пластах, они становятся более подвижными и приобретают способность к инвазии и метастазированию [5, 6, 9]. Однако в карциномах стыковых зон ЭМТ не изучалась.

Целью нашего исследования являлось выявление гистологических и иммуногистохимических признаков, характерных для различных форм рака, развивающихся в стыковых зонах разных органов с уточнением их гистогенеза и особенностей фенотипа, а также определение наличия и характера ЭМТ в опухолевых клетках.

Материал и методы.

Морфологически были изучены нормальный эпителий и карциномы стыковых зон разных органов: шейки матки, аноректальной области и носоглотки. Нормальная слизистая исследовалась гистологически и иммуногистохимически у 20 человек в каждой локализации. Гистологические особенности карцином стыковых зон были изучены у 215 больных с раком шейки матки, у

45 больных с раком аноректальной области, у 45 больных с карциномами носоглотки, из которых у 20 больных в каждой локализации опухоли исследовались иммуногистохимически.

Объектом исследования служил биопсийный и операционный материал. Полученные фрагменты опухоли фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Изготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также альциановым синим на слизь.

Иммуногистохимическое исследование было выполнено с использованием моноклональных антител к цитокератинам 5/6, 7, 8, 17, 18, 19, 20, панцитокератину (клон AE1/AE3, который взаимодействует с цитокератинами 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 19) по стандартной методике в соответствии с протоколом. Использовались также антитела к е-кадгерину, виментину, гладкомышечному актину, десмину, а также CD45, CD20 для уточнения природы опухоли в сложных случаях и с целью возможного выявления признаков ЭМТ.

Результаты исследования

В области стыка многослойного плоского и однослойного эпителиев во всех исследованных органах наблюдался своеобразный покровный эпителий, названный нами стыковым. Особенности его заключаются в многообразии типов покровного эпителия, которые представлены как многослойным эпителием, так и разными вариантами однослойного эпителия, в результате чего образуются многослойный мерцательный, многослойный призматический, многослойный цилиндрический, многослойный кубический эпителий, местами с муцинсодержащими клетками, и в зависимости от типа покровного эпителия данного органа. Таким образом, в стыковом эпителии выявляются признаки как многослойного плоского, так и однослойного эпителиев, что характерно для метапластического эпителия (*фото 1*).

Иммуногистохимически определяется четкая граница между стыковым эпителием и соседними эпителиальными зонами вследствие разной интенсивности экспрессии ряда цитокератинов, что свидетельствует о различии их иммунофенотипов. (*фото 2, 4*) Эпителий аналогичный стыковому может встречаться и вне стыковой зоны, в результате очаговой плоскоклеточной метаплазии в слизистой носоглотки, цервикального канала, аноректальной области, но является обычно более зрелым. (*фото 3*)

Процесс метаплазии однослойного эпителия в многослойный плоский происходит стадийно и может быть завершенным, то есть с образованием зрелого многослойного плоского эпителия. А мо-

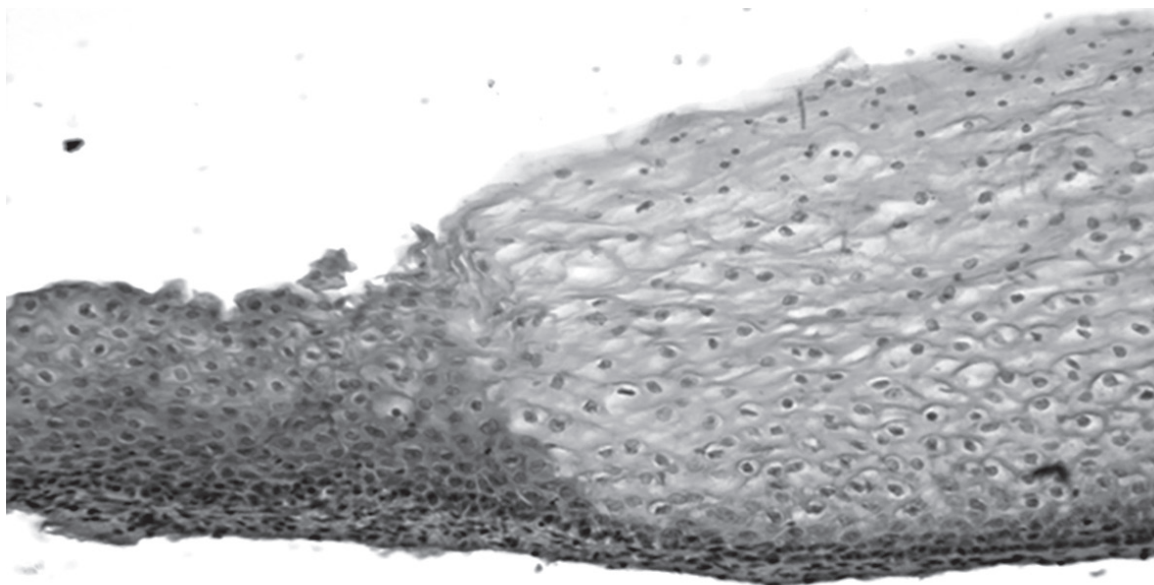


Фото 1. Граница между многослойным плоским неороговевающим и стыковым многослойным призматическим эпителиями шейки матки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

жет быть незавершенным, зафиксированным на любом из выше перечисленных типов эпителия. Распространенность метапластического процесса также может быть различной: от мелких очагов до образования значительного пласта метапластического многослойного эпителия (*фото 3, 5*).

В области стыковой зоны могут развиваться разные типы карцином (плоскоклеточные и аденокарциномы). В большинстве своем исследо-

ванные карциномы по иммуногистохимическим признакам соответствовали эпителию, присутствующему в стыковой зоне, однако отличались между собой по выраженности экспрессии и расположению разных цитокератинов.

Следует отметить особые метапластические плоскоклеточные карциномы, в которых, как и в самом стыковом эпителии, присутствуют признаки как однослойного, так и многослойного

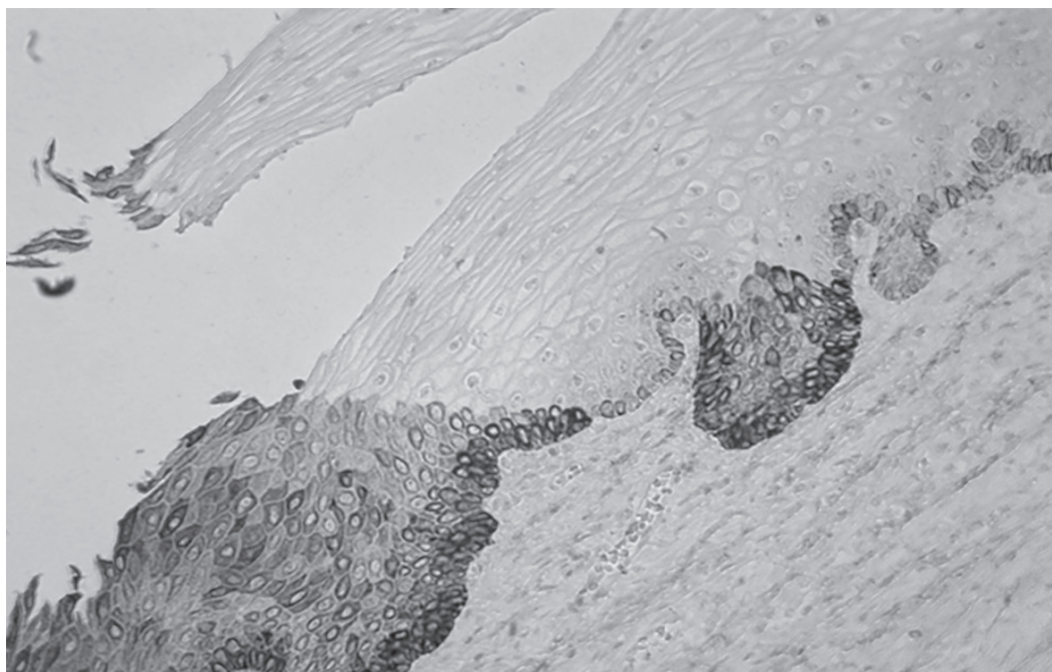


Фото 2. Многослойный плоский неороговевающий эпителий экзоцервикса (экспрессия в базальных клетках) и эпителий стыковой метапластический (экспрессия во всех слоях). Экспрессия цитокератина 19. $\times 100$

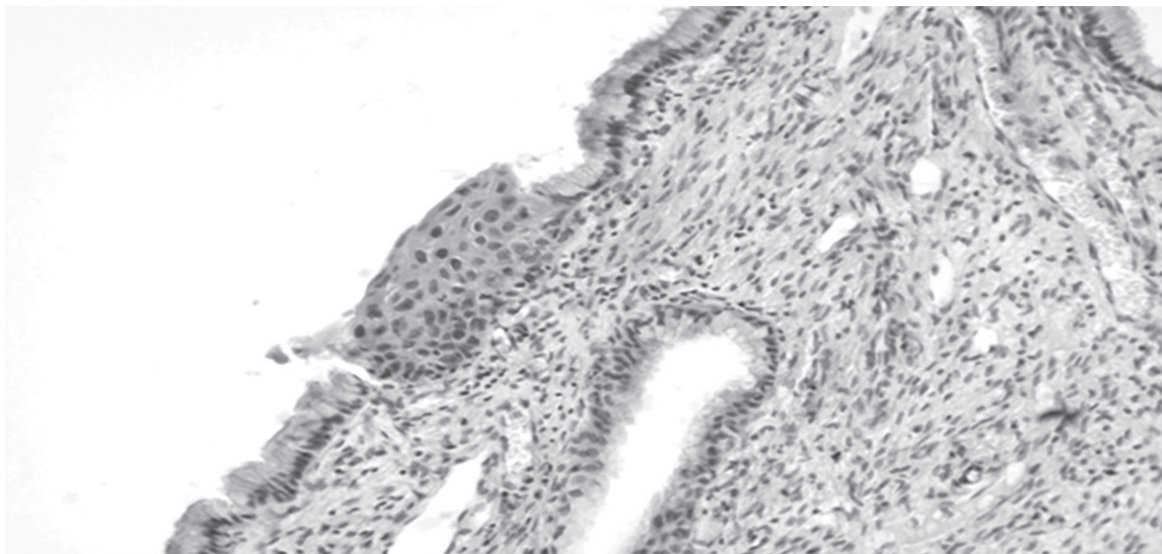


Фото 3. Однослойный призматический эпителий с участком метапластического многослойного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$



Фото 4. Эпителий стыковой зоны шейки матки (окрашивание базальных слоев) и многослойный плоский неоплазирующий эпителий экзоцервикса (не окрашены все слои). Экспрессия цитокератина 17. $\times 100$

плоского эпителиев. Подобные карциномы могут развиваться и вне стыковой зоны – в цервикальном канале, в колоректальном эпителии, в слизистой носоглотки на фоне формирующихся здесь участков плоскоклеточной метаплазии. Метапластические плоскоклеточные карциномы, как правило, менее дифференцированные по сравнению с истинными плоскоклеточными раками. В них нередко обнаруживаются веретенообразные опухолевые клетки. Наибольшее количество низкодифференцированных плоскоклеточных карцином наблюдалось в носоглотке. При этом отмечалось их раннее метастазирование в лимфатические узлы шеи. Наряду с плоскоклеточными раками в носоглотке нередко обнаруживались

недифференцированные карциномы, в которых были выделены веретенообразные пузыреядерные и мелкие клетки. Только в 2 случаях обнаруживалась сосочковая аденокарцинома и аденокистозный рак.

При иммуногистохимическом исследовании во всех плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных карциномах была выявлена экспрессия цитокератина 5/6, характерного для плоскоклеточного рака, и цитокератинов 8, 18, наблюдаемых в простом и сложном эпителиях.

В исследованных карциномах стыковых зон в основном выявлены признаки очаговой и неполной ЭМТ, что проявлялось снижением экс-

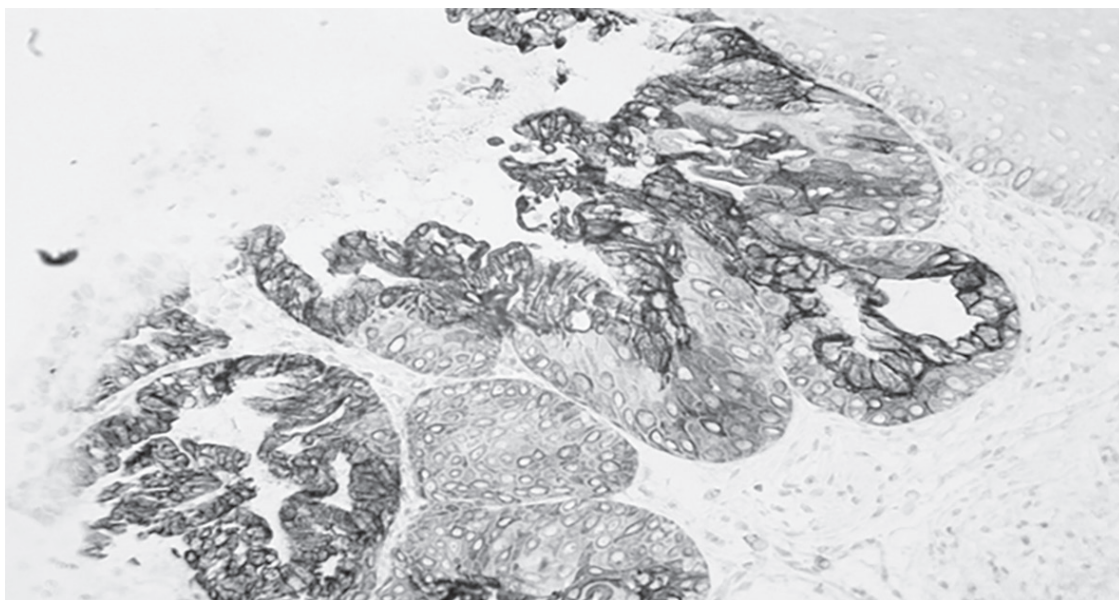


Фото 5. Стыковая зона. Стыковой многослойный метапластический эпителий с сохранением на поверхности призматического эпителия. Экспрессия цитокератина 18. $\times 100$

прессии Е-кадгерина и некоторых цитокератинов. Обнаружена взаимосвязь между степенью дифференцировки рака и выраженностью экспрессии Е-кадгерина и цитокератинов. Чем ниже дифференцировка карцином, тем слабее их окрашивание до полного его исчезновения в единичных мелких опухолевых комплексах. Признаки полной ЭМТ выявлены в ряде плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных раках носоглотки, где в отдельных группах веретенообразных опухолевых клеток наблюдалась экспрессия виментина. Это свидетельствует о выраженном миграционном потенциале.

Выводы:

1. В области наружного маточного зева, анальной области, в носоглотке существуют стыковые зоны между разными типами покровного эпителия (однослойным и многослойным плоским), в которых формируется своеобразный стыковой эпителий, отличающийся многообразием вариантов покровного эпителия.

2. Гистологически и иммуногистохимически выявлены общие особенности стыкового эпителия, который является метапластическим, в нем обнаружены признаки как однослойного, так и многослойного плоского эпителиев.

3. В зонах стыкового эпителия развиваются разные типы карцином, соответствующие по иммунофенотипу эпителию стыковой зоны и отличающиеся между собой экспрессией и локализацией разных цитокератинов.

4. В стыковых зонах развиваются особые метапластические плоскоклеточные раки, в которых иммуногистохимически выявляются признаки как однослойного, так и многослойного плоского эпителия.

5. Плоскоклеточные метапластические карциномы, как правило, менее дифференцированы по сравнению с истинными плоскоклеточными раками, в них можно обнаружить веретенообразные опухолевые клетки, особенно в носоглоточных плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных раках.

6. В карциномах стыковых зон обнаруживается очаговая и неполная ЭМТ. Признаки полной ЭМТ выявляются в ряде плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных раках носоглотки, где в единичных группах веретенообразных опухолевых клетках наблюдалась экспрессия виментина, что может объяснить их раннее метастазирование в лимфатические узлы шеи.

7. Таким образом, иммуногистохимическое исследование карцином стыковых зон позволяет уточнить их гистогенез, выраженность миграционного потенциала, что в дальнейшем даст возможность помочь в выборе методов лечения и в определении прогноза заболевания.

Библиография

1. Чёрный А.П., Яковлева И.А., Богданская Н.И., Яковлева Н.И. Концепция о стыковых эпителиальных зонах. *Actualități în diagnosticul și tratament contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei*. Simpozi-

on Național dedicat memoriei prof. I.Bohman.Stiința 2008, p.42-43

2. Богданская Н.И. Дойкова Н.Г. «Особенности иммуногистохимического фенотипа покровного стыкового эпителия и карцином носоглотки». Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2-3 (59-60)2018, стр. 157-160

3. Богданская Нина, доктор хабилитат медицинских наук, Дойкова Наталья доктор медицинских наук, Яковлева Ираида, профессор, доктор хабилитат медицинских наук. *Морфоиммуногистохимические особенности покровного эпителия и карцином стыковой зоны аноректальной области*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 4(56)2017, p.19-22

4. Богданская Нина, доктор хабилитат медицинских наук, Дойкова Наталья, доктор медицинских наук, Яковлева Ираида, профессор, доктор хабилитат медицинских наук. «Эпителиально-мезенхимальная трансформация в карциномах аноректальной области». Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 4(56) 2017, p.39-42

5. Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К., Кондратюк Р.Б., Лавров Д.В. *Сопоставление частоты, распространенности и особенностей эпителиально-мезенхимальной трансформации в раке желудка кишечного типа и в раке толстой кишки*. Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. 2011; 15 (2): 123-8.

6. Василенко И.В., Кондратюк Р.Б., Кудряшов А.Г., Гульков Ю.К., Малашкевич А.С., Сургай Н.Н. *Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения*. Клиническая онкология. 2012; 5 (1): 163-7.

7. Пучинская М.В. *Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии*. Архив патологии 1, 2015, с.75-83

8. Son H., Moon A. *Epithelial-mesenchymal transition and cell invasion*. Toxicol. Res. 2010 26(4): 245-52

9. Behrendt G.C1., Hansmann M.L. *Carcinomas of the anal canal and anal margin differ in their expression of cadherin, cytokeratins and p53*. Virchows Arch. 2001 Dec;439(6):782-6.

10. Dejuan Kong, Yiwei Li., Zhiwei Wang, and Fazlul H. Sarkar* *Cancer Stem Cells and Epithelial-to-Mesenchy-*

mal Transition (EMT)-Phenotypic Cells: Are They Cousins or Twins? Cancers (Basel). 2011 Mar; 3(1): 716-729

11. Gunasinghe N.P., Wells A., Thompson E.W., Hugo H.J. *Mesenchymal-epithelial transition (MET) as a mechanism for metastatic colonisation in breast cancer*. Cancer Metastasis Rev. 2012 Dec;31(3-4):469-78

12. Chapman-Fredricks J., Jorda M., Gomez-Fernandez C. *A limited immunohistochemical panel helps differentiate small cell epithelial malignancies of the sinonasal cavity and nasopharynx*. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2009 May;17(3):207-10.

13. Huang S., Li. S., Peng T., Wu T., Song P., Zhou X. *Detection of cytokeratin18 and cytokeratin19 gene expression in blood and tumor tissue of nasopharyngeal carcinoma patients by RT-PCR* Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2015 Jan;29(2):111-3, 116.

14. Vazquez A., Khan M.N., Govindaraj S., Baredes S., Eloy J.A. *Nasopharyngeal squamous cell carcinoma: a comparative analysis of keratinizing and nonkeratinizing subtypes*. Int Forum Allergy Rhinol. 2014 Aug;4(8):675-83.

15. Jing P., Zhou S., Xu P., Cui P., Liu X., Liu X., Liu X., Wang H., Xu W. *PDK1 promotes metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in hypopharyngeal carcinoma via the Notch1 signaling pathway*. Exp Cell Res. 2019 Nov 25;111746. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111746. [Epub ahead of print]

16. Navas T., Kinders R.J., Lawrence S.M., Ferry-Gallow K.V., Borgel S., Hollingshead M.G., Srivastava A.K., Alcoser S.Y., Makhlof H.R., Chuaqui R., Wilsker D.F., Konaté M.M., Miller S.B., Voth A.R., Chen L., Vilimas T., Subramanian J., Rubinstein L., Kummar S., Chen A.P., Bottaro D.P., Doroshow J.H., Parchment R.E. *Clinical Evolution of Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Carcinomas*. Cancer Res. 2019 Nov 15. pii: can-res.3539.2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3539. [Epub ahead of print]

17. Hoogduin K.J., Hopman A.N., Ramaekers F.C., McCluggage W.G., Smedts F. *BCL2 and keratin 5 define the uterine-cervix-isthmus junction, a transition between endocervical and tubal-like epithelium*. Int J Gynecol Pathol. 2013 Jan;32(1):122-30.

18. Demyashkin G.A., Kastyro I.V., Sidorin A.V., Borisov Y.S. *The specific immunophenotypic features of nasopharyngeal carcinoma*. Vestn Otorinolaringol. 2018;83(5):40-44