

О.В.Прокоп'юк
О.Г.Курик

Державний патологоана-
томічний центр України
(Хмельницький)

Вінницький національний
медичний університет ім.
М.І.Пирогова

Ключові слова: APUD-
клітини, простата, темно-
клітинна аденокарцинома.

Надійшла: 20.07.2009

Прийнята: 07.09.2009

УДК 616.65-006.6.-091

АПУДОЦИТИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ТЕМНОКЛІТИННИХ АДЕНОКАРЦИНОМАХ

Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи "Клініко-морфологічні аспекти діагностики, лікування та реабілітації хворих на злоякісні новоутворення" (номер державної реєстрації 0104U002842).

Резюме. Метою дослідження було вивчення якісних і кількісних змін апудоцитів в темноклітинних аденокарциномах передміхурової залози. Було проведено гістохімічне і морфометричне дослідження APUD-клітин в темноклітинних аденокарциномах простати, в нормальних простатах без патології (контрольна група) і простатах з аденоматозною гіперплазією. Було встановлено вірогідне збільшення кількості ендокринних клітин в темноклітинних аденокарциномах у порівнянні як з нормальною простатою, так і з аденоматозною гіперплазією. В низькодиференційованих аденокарциномах було відмічено зниження кількості апудоцитів у порівнянні з помірно-диференційованими аденокарциномами.

Морфологія. – 2009. – Т. III, № 3. – С. 102-107.

© О.В.Прокоп'юк, О.Г.Курик, 2009

Prokopyk O.V., Kurik O.G. APUD-cells of prostate in dark-cell adenocarcinoma.

Summary. A research purpose was a quantitative and qualitative study of prostatic APUD-cells at dark-cell adenocarcinoma. The histochemical and morphometrical investigation of APUD-cells of prostate with dark-cell carcinoma, prostate with hyperplasia and normal prostate (control group) was performed. It has been revealed that the number of endocrine in dark-cell adenocarcinoma reliable increases comparative normal and hyperplasia. The number of APUD-cells was reliable decrease in poorly differentiated adenocarcinoma comparative with moderately differentiated adenocarcinoma.

Key words: APUD-cells, prostate, dark-cell adenocarcinoma.

Вступ

Рак передміхурової залози (РПЗ) являє собою одну із найбільш актуальних та до кінця не вивчених проблем сучасної медицини. Приблизно у 30% чоловіків, яким понад 50 років, зустрічається карцинома передміхурової залози, а у віковій групі поза 70 років це захворювання спостерігається в 80% випадків (Левицький Е.О., 2007). В нашій країні смертність від РПЗ займає третє місце після смертності від раку легенів та раку шлунка серед чоловіків (Григор'єва Ю.В., Гичка С.Г., 2009). Висока смертність від РПЗ зумовлена труднощами діагностики цього захворювання, особливо на ранніх стадіях (Varma M., 2005; Щербіна О.В., 2007). Також потребує вдосконалення розробка стратегічних основ лікування цього захворювання.

Для успішного вирішення питань діагностики і лікування онкологічних захворювань необхідні знання загальних закономірностей підтримки гомеостазу, у чому важлива роль відводиться регуляторним пептидам – гормонам і біогенним амінам, які виробляються в клітинах дифузної ендокринної системи – APUD-системи (Райхлин Н.Т. и соавт., 2009). Продукти APUD-клітин мають біологічні ефекти, що свідчать про

їх безпосередню участь в регуляції процесів поділу, розмноження і диференціювання клітин (Курик О.Г. та співавт., 2005). В останні роки апудоцити широко вивчаються при гіперпластичних і пухлинних процесах в різних органах (Баздирев В.В., 2005) зокрема і в передміхуровій залозі (Huang J.et al., 2006; Huang J.et al., 2007; Yuan T., 2007; Sun Y. et al., 2009;). Однак, їхня роль в розвитку пухлинного процесу залишається недостатньо вивченою.

Метою нашого дослідження стало вивчення якісних і кількісних змін ендокринних клітин в передміхуровій залозі при аденокарциномах.

Матеріал і методи

Нами досліджено 34 випадки операційного матеріалу видалених простат і 30 випадків пункційних тонкоіголкових біопсій простат з темноклітинними аденокарциномами у хворих 50-80 років. Контрольну групу склали 60 секційних випадків аналогічної вікової групи без патології передміхурової залози. Також ми виділили групу умовного контролю – 65 випадків операційного матеріалу з аденоматозною гіперплазією передміхурової залози (АППЗ). На нашу думку, саме така група контролю підходить для нашого дослідження, оскільки у переважній більшості випа-

джів РПЗ розвивається на фоні АГПЗ.

Шматочки, вирізані з операційного та секційного матеріалу простат досліджуваної і контрольних груп, а також шматочки простат пункційних біопсій фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну; після загальноприйнятої проводки матеріалу шматочки заливали в парафін. Зрізи товщиною 4-6 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, а також для виявлення апудоцитів шляхом забарвлення секреторних гранул в цитоплазмі проводили реакції: 1) аргірофільну – метод Гримелюса; 2) аргентафінну – реакцію Массона в модифікації Гамперля.

Підрахунок кількості ендокринних клітин проводили в світловому мікроскопі Olympus-CX 41 шляхом визначення середньої кількості апудоцитів в 10 полях зору кожного зрізу при збільшенні $\times 200$.

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично достовірними при рівні надійності 0,05 і вище.

Результати та їх обговорення

В нормальній передміхуровій залозі контрольної групи у віковій категорії 50-59 років апудоцити зустрічаються в товщі як протокового епітелію, так і ацинарного (рис. 1).

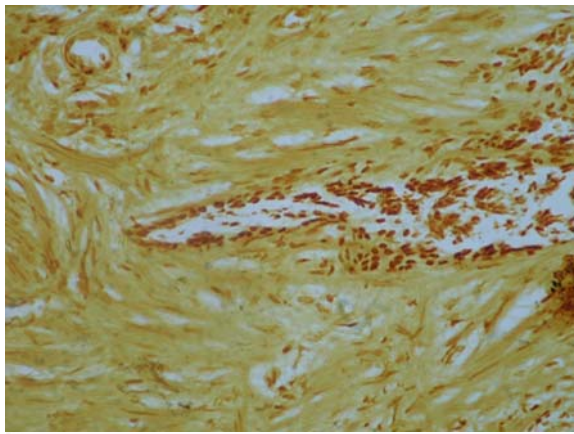


Рис. 1. Передміхурова залоза контрольної групи – апудоцити серед протокового епітелію. Забарвлення за Гримелюсом. $\times 200$.

Вони мають трикутну, пірамідальну, циліндричну, веретеноподібну, округлу, овальну, відросткову форми.

В товщі епітелію апудоцити зазвичай розташовуються базально, не контактуючи з просвітами залоз та протоків і є клітинами так званого "закритого" типу. Лише поодинокі апудоцити передміхурової залози відповідають клітинам "відкритого" типу і контактують з просвітами залоз і протоків безпосередньо чи за допомогою цитоплазматичних відростків. Практично кожна клітина має подібні мультиполярні цитоплазма-

тичні відростки, котрі направлені горизонтально і вертикально, чи перпендикулярно один до одного, утворюючи інтраепітеліальну сітку. Одні цитоплазматичні відростки короткі і товсті, інші – довгі та вузькі.

Апудоцити передміхурової залози вікової групи 60-69 років зустрічаються у всіх відділах залози, але розташовані нерівномірно. По мірі просування від вистилки простатичного відділу уретри до капсули залози вірогідність знайти їх різко знижується, і в субкапсулярних ділянках вони зовсім не зустрічаються.

У віковій групі 70-80 років ми спостерігали, майже у всіх випадках, сеньільні зміни передміхурової залози двох типів – кістозну атрофію і склерозуючу атрофію. В першому випадку залозисті порожнини розширені, епітелій таких порожнин різко витончений. В другому випадку простатичні залози і протоки спадаються, здавлюються сполучною тканиною, їх просвіти стають щілиноподібними, епітелій ще більше сплющується та десквамується.

На відміну від вікових груп молодшого віку, апудоцити відмічені, головним чином, в простатичній частині уретри. Поодинокі апудоцити розміщуються серед сплющеного епітелію кістозно розширених простатичних залоз. В даній віковій групі апудоцити характеризуються одноманітністю форм. Переважають дрібні полігональні елементи, рідко – відросткові форми. Розташовуються грануловмісні клітини зазвичай поодинокі, в базальній, рідше проміжній зоні вистилки простатичної уретри; всі вони є клітинами "закритого" типу.

В групі простат з аденоматозною гіперплазією апудоцити характеризуються різноманітністю клітинних форм, серед них зустрічаються клітини "відкритого" і "закритого" типу, але останні переважають. Більшість ендокринних клітин знаходиться серед епітелію гіперплазованих залоз. Апудоцити різноманітної форми входять у склад залозистих структур, іноді вони повністю вистилають округлі або овальні залозисті структури (рис. 2).

У частині випадків АГПЗ спостерігались вогнища базально-клітинної гіперплазії з інтраацинарною проліферацією базальних клітин. В усіх вогнищах базально-клітинної гіперплазії проліферуючі клітини базального шару відтісняють і заміщують клітини інших шарів ацинарного епітелію. У вогнищах базально-клітинної гіперплазії виявлені клітини з вираженою аргірофільною зернистістю. Аргірофільні гранули були крупними і настільки численими, що іноді зливалися між собою і заповнювали всю цитоплазму (рис.3).

Апудоцити завжди розміщувались поблизу базальної мембрани або безпосередньо на ній, з просвітом вони контакту не мали. В окремих випадках АГПЗ спостерігалась вогнищева плоскок-

літинна метаплазія епітелія . Вогнища плоскоклітинної метаплазії знаходили в протоках і периретральних ацинусах. Новоутворений багатошаровий плоский епітелій характеризувався вертикальною анізоморфністю, відсутністю ознак клітинного поліморфізму і мітотичної активності. У вогнищах плоскоклітинної метаплазії апудоцити були представлені окремими клітинами, інколи – невеликими групами; клітини мали округлу і трикутну форму, відростчатих апудоцитів не було знайдено.

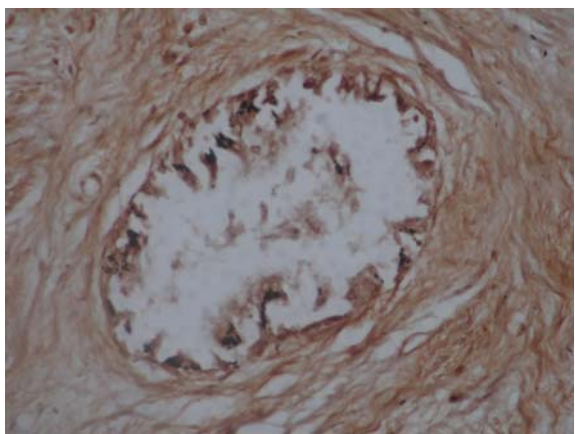


Рис. 2. Аденоматозна гіперплазія передміхурової залози – апудоцити вистилають залозисті структури. Забарвлення за Масоном-Гамперлем. $\times 400$.

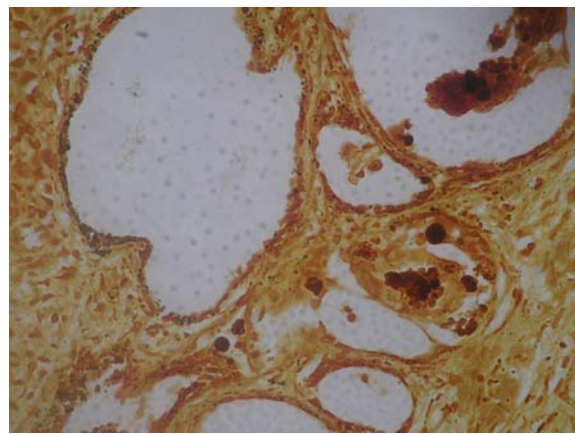


Рис. 3. Аденоматозна гіперплазія передміхурової залози – апудоцити у вогнищах базальноклітинної метаплазії. Забарвлення за Масоном-Гамперлем. $\times 400$

В досліджуваній групі темноклітинні (базофільні) аденокарциноми гістологічно мають вигляд залозистих трубочок, різних розмірів із звуженими просвітами в частині з них просвіт відсутній. Більшість залоз вистелені кубічним або призматичним переважно одношаровим епітелієм, однак в окремих залозах визначається і багатошаровий епітелій. Цитоплазма в клітинах інтенсивно забарвлюється еозином, є гомоген-

ною; кількість її є невеликою. Границі клітин визначаються не завжди чітко. Ядра клітин збільшені, овальної форми, гіперхромні, в клітинах розташовані в базальних відділах або центрально. Ядерця спостерігались переважно великі, інтенсивно забарвлені. Зустрічались поодинокі мітози. Тубулярні утворення розділені прошарками строми, яка в окремих ділянках була добре розвинутою. У більшості випадків пухлинні комплекси розміщуються компактно, однак зустрічаються і поодинокі розсіяні пухлинні залози. За Гліссоном ці аденокарциноми оцінюються в 6-7 балів, тобто – помірнодиференційовані.

Частина досліджуваних пухлин характеризується наявністю решітчастих або криброзних структур, що походили з проліферуючого ацинарного і протокового епітелію, який заповнював просвіт залозистих утворень (рис.4).

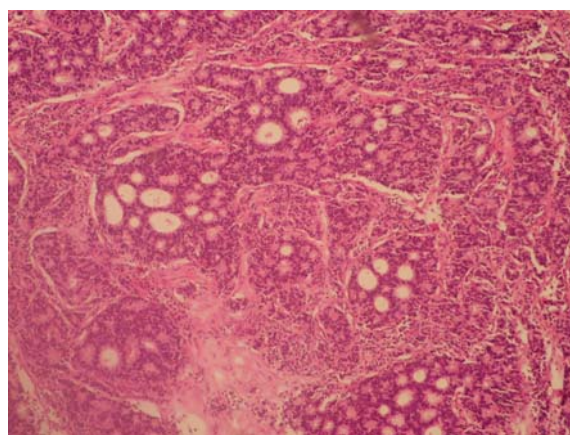


Рис.4. Темноклітинна низькодиференційована аденокарцинома з утворенням криброзних структур. Забарвлення гематоксилином-еозином. $\times 100$

Між широкими або вузькими тяжами ракових клітин відмічались анастомози; епітеліальні виступи утворювали містки з внутрішньозалозистими просвітами. Відмічалась значно виражена атипія клітин. У просвіті псевдозалоз виявлялись еозинофільні маси. За Гліссоном ці аденокарциноми є низькодиференційованими – 8-9 балів.

Окремі пухлини складаються з атипових переважно дрібних залозистих структур, вистелених низьким кубічним епітелієм. Границі клітин нечіткі, цитоплазма представлена у великій кількості. Ядра клітин збільшені, гіперхромні, розташовані на різних рівнях як в центральних, так і в базальних відділах цитоплазми. Ядерний хроматин грубий, розподілений нерівномірно в каріоплазмі, більша частина його сконцентрована поблизу ядерної оболонки. Ядерця численні, збільшені. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення збільшене за рахунок ядра. Мітози зустрічаються в невеликій кількості. В багатьох залозах просвіт значно звужено, клітини розміщені у вигляді солідних скупчень або вузьких без про-

світу тяжів. За Гліссоном такі аденокарциноми віднесені до низькодиференційованих, оцінювались у 9-10 балів.

В помірnodиференційованих аденокарциномах ПЗ, апудоцити розсіяні серед пухлинних епітеліальних клітин, що вистилають ацинарні структури як у вигляді поодиноких елементів, так і у вигляді скупчень (рис.5).

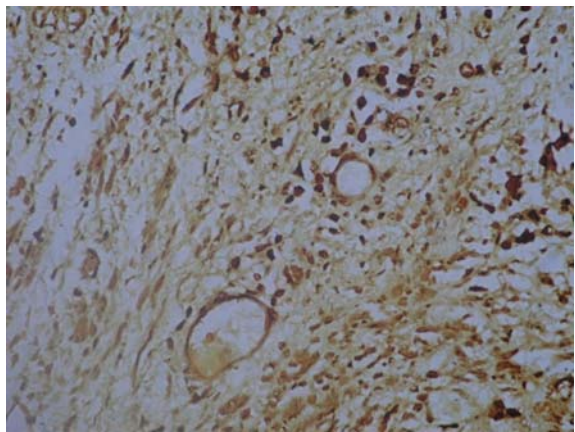


Рис.5. Апудоцити у помірnodиференційованій аденокарциномі. Забарвлення за Гримеліусом. $\times 200$.

Частіше вони спостерігаються в базальній частині ацинусів. Апудоцити характеризуються наявністю в цитоплазмі аргірофільних гранул з чіткими контурами, їх кількість непостійна. Вони розташовуються, в основному, перинуклеарно. Часто гранули зближувались одна до одної, заповнюючи всю цитоплазму клітини, зливаючись з ядром – залишаючи світлий "обідок" цитоплазми довкола; інколи перинуклеарно спостерігалась світла циркулярна ділянка – тоді гранули заповнюють весь вільний об'єм цитоплазми. Грануло-вмісні клітини розташовуються тільки в базальній частині пухлинних залоз і ніколи не контактують з їх просвітами, тобто є клітинами "закритого" типу. На відміну від апудоцитів нормальної та гіперплазованої паренхіми залози в раках вони не відрізняються великою різноманітністю форм – мають округлу чи трикутну форми, з цитоплазматичними відростками.

У віці 50-59 років в однаковій кількості зустрічаються як аргірофільні, так і аргентафінні APUD-клітини. Виявляються вони в основному базально (рис.6).

Переважає їх більшість трикутної, трапецієподібної форм, основа розташовується на базальній мембрані. Ядро розташовується також базально, поряд з яким в апікальному напрямку розташовуються гранули. Іноді зустрічаються відросткові форми. Відростки в одних товсті та короткі – контактують з сусідніми клітинами, що не реагують на аргірофільні реакції, тобто не є елементами APUD-системи; інші довгі та тонкі, контактують з іншими апудоцитами.

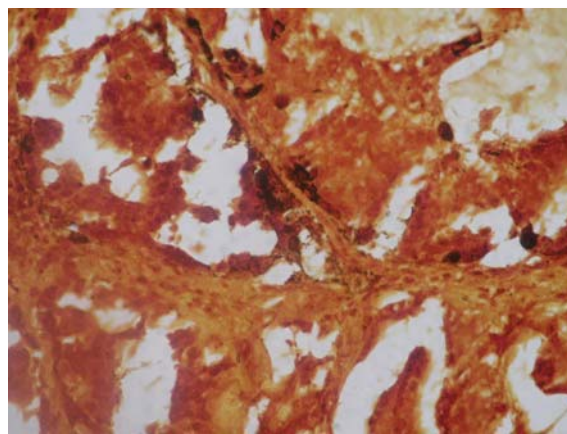


Рис.6. Помірnodиференційована темноклітинна аденокарцинома передміхурової залози – базальне розміщення апудоцитів. Забарвлення за Массоном-Гамперлем. $\times 400$.

У віковій групі 60-69 років апудоцити розташовуються лише базально по відношенню до центру ацинуса, не контактували з просвітом. Дані апудоцити мали в основному трикутну форму, гранули розташовуються в основному перинуклеарно. У віці понад 70 років кількість апудоцитів в порівнянні з молодшими віковими групами зменшується. Іноді їх доводиться буквально вишукувати серед пухлинних структур, від яких їх відрізняє наявність гранул, переважно при забарвленні по Массону-Гамперлю.

Дані кількісного визначення APUD-клітин в передміхуровій залозі в нормі, при аденоматозній гіперплазії і аденокарциномі представлені в таблиці 1.

Також проведено підрахунок апудоцитів в аденокарциномах з урахуванням ступеню диференціювання – низько- і помірnodиференційованих. В низькодиференційованих темноклітинних аденокарциномах середня кількість апудоцитів становила $39,5 \pm 3,9$, в помірnodиференційованих – $55,4 \pm 5,3$ ($p < 0,05$).

Висновки

1. В передміхуровій залозі без патології у віковій категорії 50-80 років найбільша кількість апудоцитів спостерігається у віці 50-59 років.

2. При аденоматозній гіперплазії передміхурової залози кількість апудоцитів вірогідно збільшується у всіх вікових категоріях у порівнянні з нормою.

3. При темноклітинних аденокарциномах простати відмічається вірогідне збільшення APUD-клітин у порівнянні як з контрольною групою простат без патології, так і з групою умовного контролю – з аденоматозною гіперплазією.

4. В низькодиференційованих темноклітинних аденокарциномах середня кількість апудоцитів вірогідно менша, ніж в помірnodиференційованих.

Кількість апудоцитів в передміхуровій залозі в нормі, при аденоматозній гіперплазії і темноклітинній аденокарциномі (M ± m)

Досліджувані групи	50-59 р. (1 вікова група)	60-69 р. (2 вікова група)	70-80 р. (3 вікова група)	P – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей
Передміхурова залоза без патології(норма, контрольна група)	28,6± 3,2	20,4±2,2	18,2±2,3	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05
Аденоматозна гіперплазія (група умовного контролю)	37,2± 2,8	35,5±3,1	28,7±3,1	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ > 0,05
Темноклітинна аденокарцинома (низько- і помірнодиференційована)	49,5±4,2	47,2±4,8	40,7±3,9	P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ > 0,05 P ₂₋₃ > 0,05
P – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей	P _{н-г} < 0,05 P _{н-а} < 0,001 P _{а-г} < 0,05	P _{н-г} < 0,001 P _{н-а} < 0,001 P _{а-г} < 0,05	P _{н-г} < 0,05 P _{н-а} < 0,001 P _{а-г} < 0,05	

Примітка: н – норма, г – гіперплазія, а – аденокарцинома

Перспективою подальших досліджень вивчення апудоцитів у передміхуровій залозі є

вчення функції APUD-клітин при раках, їх ролі в діагностиці захворювання та прогнозі.

Літературні джерела

Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, Н. Г. Крицкая, И. В. Суходоло // Бюллетень СО РАМН. – 2005. - № 3. – С.37-40.

Баздирев В. В. АПУД-клітини молочної залози в нормі, при дисгормональних гіперпластичних і пухлинних процесах / В. В. Баздирев, О. Г. Курик, М. Д. Андреев // Український морфологічний альманах. - 2005. - № 4. - С. 113-117.

Вплив гормонів APUD-системи на пухлинний ріст / О. Г. Курик, М. Д. Андреев, Л. В. Боднар [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 4. – С.144-147.

Григор'єва Ю. В. Рак передміхурової залози: поширеність, фактори ризику, діагностика, морфологічна характеристика / Ю. В. Григор'єва, С. Г. Гичка // Патологія. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 8-12.

Левицький Е. О. Сучасні алгоритми діагностики пухлин передміхурової залози / Е. О. Левицький. – Житомир : Полісся, 2007. – 320 с.

Райхлин Н. Т. Еще раз про апудоциты / Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, Л. А. Барышевская // Архив патологии. – 2000. - № 2. – С.57-60.

Щербіна О. В. Проблеми ранньої діагностики раку передміхурової залози / О. В. Щербіна, В. С. Сакало // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 143-147.

Function and molecular mechanisms of neuroendocrine cells in prostate cancer / J. Huang, C. Wu, P. A. di Sant'Agnes [et al.] // Anal. Quant. Cytol. Histol. - 2007. – Vol. 29. – P. 128-138.

Immunohistochemical characterization of neuroendocrine cells in prostate cancer / J. Huang, J. L. Yao, P. A. di Sant'Agnes [et al.] // Prostate. – 2006. - Vol. 66, № 13. – P. 1399-1406.

Sun Y. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer / Y. Sun, J. Niu, J. Huang // Am. J. Transl. Res. – 2009. - № 1. – P. 148-162.

Varma M. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of literature / M. Varma, B. Jasani // Histopathology. – 2005. – Vol. 47, № 1. – P. 1-16.

Yuan T. C. Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells / T. C. Yuan, S. Veeramini, M.-F. Lin // Endocrine-Related Cancer. - 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 531-547.

Прокопюк О.В., Курик Е.Г. Апудоциты предстательной железы при темноклеточных аденокарциномах.

Резюме. Целью исследования было изучение качественных и количественных изменений апудоци-

тов в темноклеточных аденокарциномах предстательной железы. Было проведено гистохимическое и морфометрическое исследование APUD-клеток в темноклеточных аденокарциномах простаты, в нормальных простатах без патологии (контрольная группа) и простатах с аденоматозной гиперплазией. Было установлено достоверное увеличение количества эндокринных клеток в темноклеточных аденокарциномах в сравнении как с нормальной простатой, так и с аденоматозной гиперплазией. В низкодифференцированных аденокарциномах было отмечено снижение количества апудоцитов по сравнению с умереннодифференцированными аденокарциномами.

Ключевые слова: APUD-клетки, предстательная железа, темноклеточная аденокарцинома.