

УДК: 617.764.1-006.55: 616-076.4

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛЕОМОРФНЫХ АДЕНОМ СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. В. Вит, проф., С. И. Полякова, ст. науч. сотр.,

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

Вивчені ультраструктурні особливості восьми плеоморфних аденом слізної залози, які були тяжкими для гістологічної верифікації.

Встановлено сім типів клітин, що характеризують будову плеоморфних аденом, які дозволили при перегляді архівних гістопрепаратів розробити їх робочу гістологічну класифікацію з вказівкою компонента, який переважає: плеоморфна аденома з перевагою протокових диференційованих структур; плеоморфна аденома з перевагою міксоїдного і/або хрящеподібного компонента; плеоморфна аденома з перевагою базальноклітинного компонента; плеоморфна аденома з перевагою міоепітеліального компонента.

При виявленні тільки тубулярних структур новоутворення слід класифікувати як протокову аденому, при наявності тільки базальноклітинного компонента — як базальноклітинну аденому (можливий розвиток базальноклітинної карциноми), при виявленні тільки міоепітеліального компонента — як міоепітеліому.

Ключевые слова: плеоморфная аденома слезной железы, ультраструктурное строение, гистологическая классификация

Ключові слова: плеоморфна аденома слізної залози, ультраструктурна будова, гістологічна класифікація

Введение. Плеоморфные аденомы слезной железы до недавнего времени назывались «смешанными опухолями», что было связано с существованием различных теорий их происхождения. При гистологическом исследовании в плеоморфной аденоме можно выявить обычную смесь эпителиальных и мезенхимоподобных элементов, которые и явились причиной ее названия — смешанная опухоль [3, 4, 6, 7].

Эпителиальные структуры обычно имеют вид различного размера протоков, состоящих из расположенных внутри кубических — цилиндрических клеток и наружных уплощенных и веретенообразных клеток. Эпителиоциты могут подвергнуться необычной метаплазии, чаще в слизеподобную ткань, хрящ, и реже — кость. В центральной зоне эпителиальных структур могут обнаруживаться участки плоскоклеточной метаплазии. В некоторых опухолях обнаруживаются collagen и кристаллы тирозина. В связи с существованием такого пестрого микроскопического строения, на протяжении всего длительного изучения смешанных опухолей слезной железы стояли вопросы об их происхождении.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования явилось уточнение особенностей происхождения плеоморфных аденом слезной железы на основании изучения их ультраструктуры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведены свето- и электронно-микроскопические исследования ткани плеоморфных аденом слезной железы различного строения, удаленных у 42 больных, лечившихся в ГУ «Институт ГБ и ТТ им. В. П. Филатова АМН Украины» с 1988 г. по 2008 г.

Светооптическому исследованию подвергнуты все 42 плеоморфных аденомы после окрашивания их парафиновых срезов гематоксилином и эозином.

Ультраструктурные исследования проведены в восьми случаях наиболее трудных для дифференциации светооптическим методом плеоморфных аденом.

Для проведения ультраструктурного исследования фрагменты ткани фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере (рН=7,4) с последующей дофиксацией 1 % раствором осмиевой кислоты. Дегидратация проводилась в спиртах восходящей концентрации и абсолютном ацетоне. Материал заливался в смесь эпон-аралдит. Полутонкие срезы окрашивались 1 % раствором толuidинового синего. Окраска ультратонких срезов осуществлялась растворами уранилацетата и цитрата свинца. Изучение и фотографирование материала производилось на электронном микроскопе ПЭМ — 100.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Светооптически в плеоморфной аденоме нами выявлена смесь эпителиальных и мезенхимоподобных элементов. Эпителиальные структуры обычно имеют вид различного размера протоков, состоящих из расположенных внутри кубических-цилиндрических клеток и наружных уплощенных и веретенообразных клеток (рис. 1. а), иногда постепенно переходящих в строму с признаками метаплазии. Проявляется это появлением полей миксоидного, хрящеподобного строения. (рис. 1. б).

Проведенное нами исследование динамики формирования миксоидного («мезенхимного») вещества, постепенно накапливающегося в ряде плеоморфных аденом вокруг эпителиальных ком-

плексов, позволило установить ряд закономерностей. В первую очередь определяется, что звездчатые клетки, изолированно расположенные в миксоидном веществе гиалиноподобной ткани плеоморфной аденомы, образуются в результате постоянно продолжающегося синтеза гликозаминогликанов миоэпителиальными клетками протоковых структур плеоморфной аденомы. Начало синтеза гликозаминогликанов отмечается при расположении миоэпителиальных клеток в тканевом комплексе вблизи протоков. В результате синтеза отдельные клетки отделяются от протока, принимают первоначально веретеновидную форму, а затем и звездчатую. Следующим этапом является дегенерация миоэпителиальных клеток, образование на них гиалиноподобного вещества (рис. 1. в).

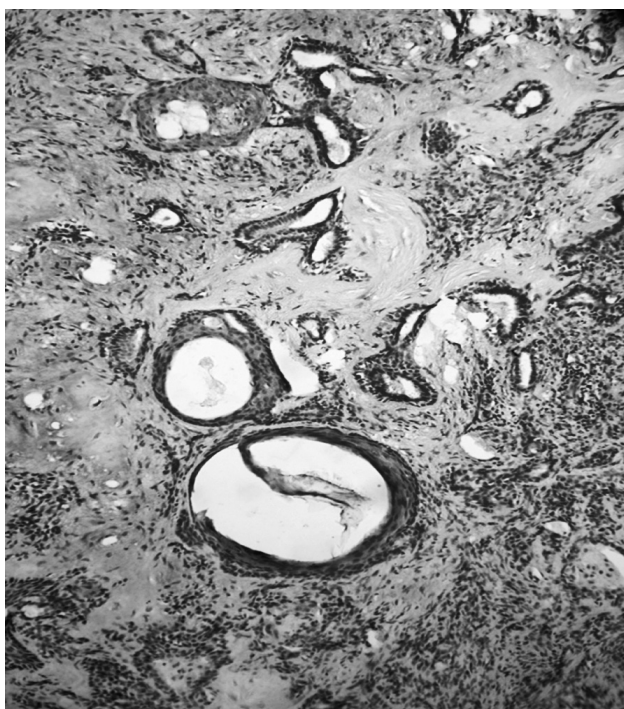


Рис. 1 а. Протоковые структуры, выстланные различного типа эпителием (гематоксилин-эозин; x 70);

Таким образом, можно предположить, что формирование миксоподобного вещества происходит в результате метapлазии миоэпителиальных клеток в процессе опухолевой прогрессии. С подобным процессом можно связать и появление у миоэпителиальных клеток способности синтезировать коллаген, в результате чего в опухоли появляются широкие прослойки волокнистой ткани вокруг комплексов эпителиальных клеток. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на возможную метapлазию миоэпителиального компонента в процессе опухолевой прогрессии, цитологические характеристики довольно большого количества клеток сохраняют миоматозные черты (рис. 1. г). Это, в первую очередь, сохранение палочковидной формы ядра и наличие

слабой эозинофилии цитоплазмы. Об этом свидетельствуют и данные электронной микроскопии.

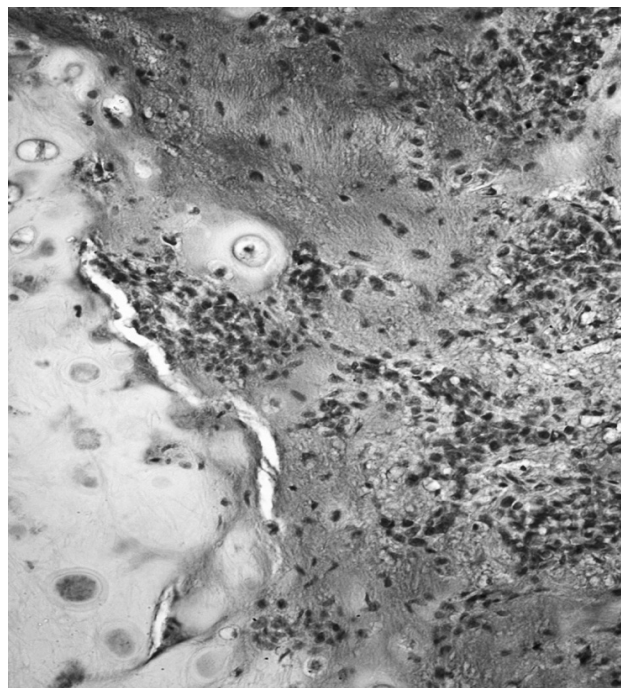


Рис. 1. б. Мезенхимоподобный компонент, состоящий из звездчатых клеток, погруженных в основное вещество. Определяется участок плоскоэпителиальной дифференциации (гематоксилин-эозин; x 120);

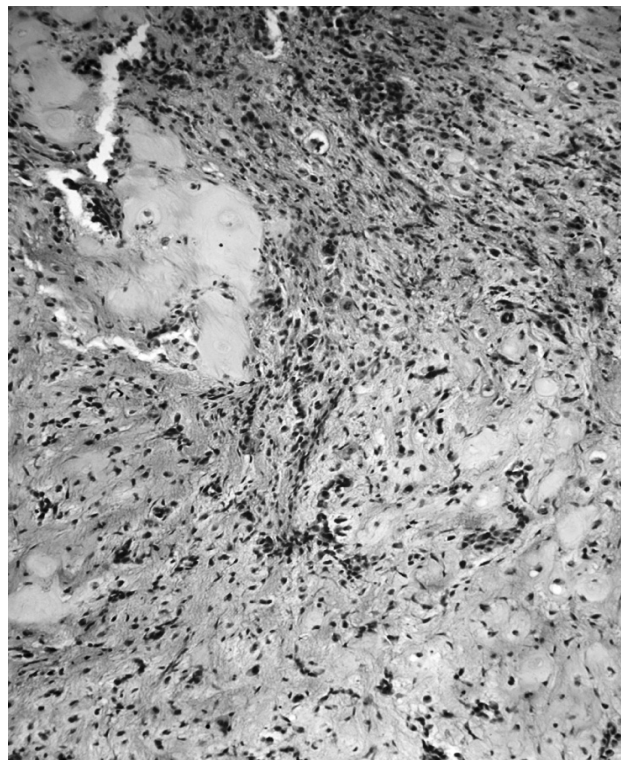


Рис. 1. в. Формирование гиалиноподобного материала. Видны клетки, напоминающие гиалоциты (гематоксилин-эозин; x 120)

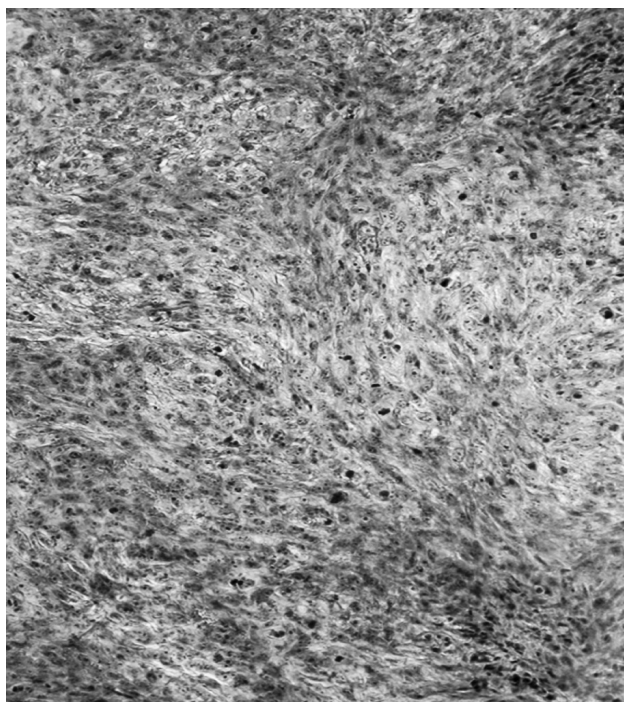


Рис. 1 г. Пучковые многоклеточные структуры, складывающиеся преимущественно из веретеновидных мезоэпителиальных клеток (АЛ гематоксилин-эозин; 120).

При электронномикроскопическом изучении плеоморфных аденом выявлено, что опухоли складываются из различного типа клеток. Нами выделено семь основных типов клеток.

Первый тип сохраняет черты эпителиальных клеток. Эти клетки крупные с длинными отростками, располагаются по контуру однородного материала (содержимое просвета тубулярной структуры). Плазмолемма таких клеток извилистая, нечеткая. Ядра клеток крупные, овальной или округлой формы. В одних клетках контуры ядер ровные, у других — извилистые; в третьих — ядро разделено на несколько долек. По краю ядра отмечается конденсация хроматина. Глыбки конденсированного хроматина располагаются также по всей кариоплазме между диффузным хроматином. Ядра содержат одно или два крупных ядрышка. В них хорошо выражен гранулярный компонент. В околоядерной области выявляются единичные фрагменты элементов зернистой эндоплазматической сети, мелкие митохондрии с нормальной структурой, свободные рибосомы. В ряде клеток этого типа выявляется комплекс Гольджи. В этой же зоне располагается небольшое число гранул округлой формы, типа секреторных, мелких и средних размеров. Гранулы выражено осmioфильные. Большая часть из них имеет электронно-прозрачные очаги, в которых видны обрывки мембран (рис. 2. а).

Второй тип представляет собой эпителиоподобные клетки со структурой сходной с вышеописанными, однако имеет некоторые отличия. Ядра

таких клеток имеют овальную и удлиненную форму, иногда с изрезанными или извилистыми контурами. Хроматин ядер находится преимущественно в диффузном состоянии. В ядрах наблюдаются один или два крупных ядрышка. В цитоплазме таких клеток выявляются «пустоты» — бесструктурные участки.

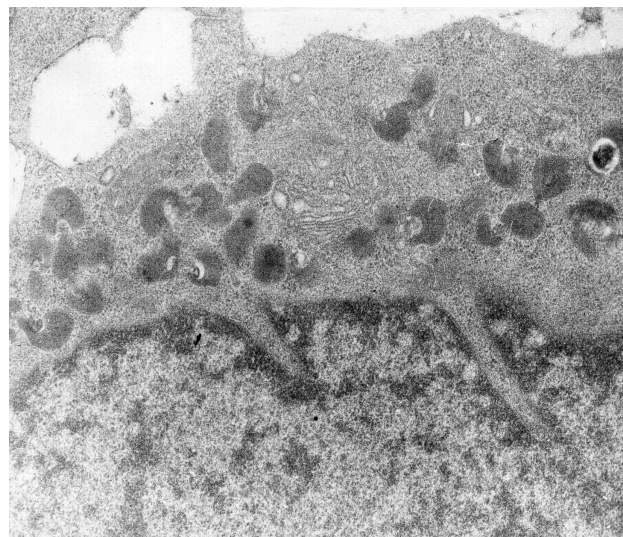


Рис. 2 а. Ультраструктурные особенности эпителиальной клетки плеоморфной аденомы слезной железы. Цитоплазма клетки выполнена секреторными гранулами, митохондриями. Хорошо выражен аппарат Гольджи. В верхней части рисунка определяется наличие межклеточного контакта с соседней клеткой (x 3000).

Третий тип представляет собой также клетки протокового типа. Они крупные и цилиндрической формы. Контактуют клетки между собой и имеют узкую базальную часть. По бокам, небольшими участками плазмолеммы, эти клетки плотными контактами соединяются с соседними клетками (рис. 2. б). Плазмолемма рыхлая. Ядра таких клеток располагаются в апикальной части. Характеристики ядра такие же, как в клетках, описанных ранее. Цитоплазма клеток умеренной электронной плотности, лишь по периметру клетки узким ободком располагается содержимое цитоплазмы повышенной электронной плотности. Органеллы практически не определяются. В околоядерной области видны только единичные митохондрии, которые располагаются между большим количеством гранул различных размеров (от мелких до крупных). Характеристики гранул такие же, как и в предыдущих типах клеток.

Четвертый тип — клетки неправильной формы, с зернистой эндоплазматической сетью мелких митохондрий с осmioфильным внутримитохондриальным матриксом, определяют скопления полисом. В цитоплазме этих клеток также лежат пучки фибрилл и тонкие микрофиламенты (рис. 2. в). Пучки фибрилл располагаются очагово: в одних клетках в

околоядерной зоне, в других — ближе к периферии клетки. В этих клетках также наблюдаются крупные липидные гранулы, которые контактируют с микрофибриллами и располагаются или около ядра, или на других участках цитоплазмы.



Рис. 2 б. Ультраструктурные особенности двух протоковых эпителиальных клеток плеоморфной аденомы слезной железы. Клетки цилиндрической формы, между которыми определяются межклеточные контакты. В цитоплазме видны единичные секреторные гранулы. На апикальной поверхности определяется секрет. Ядрышки гипертрофированные неправильной формы. Незначительное количество гетерохроматина. (x 3000).

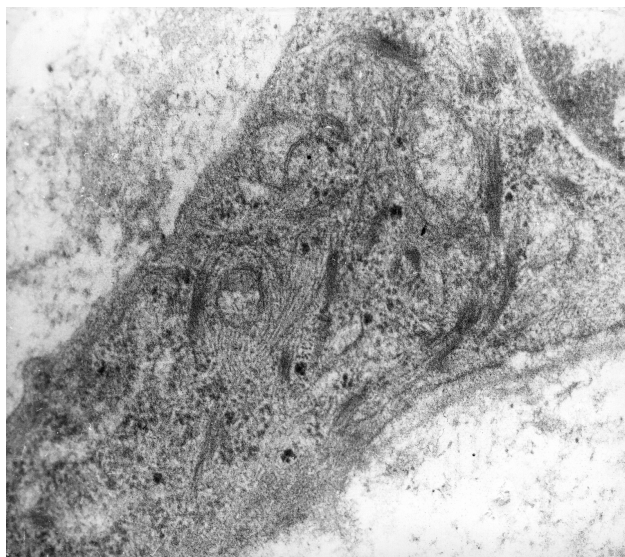


Рис. 2 в. Ультраструктурные особенности миоэпителиальной клетки плеоморфной аденомы слезной железы. В цитоплазме клетки располагаются пучки фибрилл и тонкие микрофиламенты (x 3000).

Пятый тип клеток располагается в строме. Они крупные, округлой формы. Контуры клеток

несколько извилисты, имеют небольшие отростки. Ядра клеток также крупные, содержат преимущественно диффузный хроматин. Выражена небольшая маргинация хроматина. В ядре, ближе к кариолемме, рыхло лежит ядрышко. Цитоплазма клеток умеренной электронной плотности с обилием органелл: в околоядерной области лежат митохондрии овальной и округлой формы, отдельными фрагментами — элементы зернистой эндоплазматической сети с рибосомами на их мембранах, много свободных рибосом и полисом. В этой же области видны крупные гранулы. Часть гранул полностью осмиофильные, другие — осмиофильные с очагами просветления, в которых видны миелопоподобные намотки.

Шестой тип клеток ультраструктурно напоминает эпителиоциты базальных слоев многослойных эпителиальных покрытий.

Седьмой тип клеток представляют собой веретеновидной формы с палочковидными ядрами клетки, содержащие в цитоплазме пучки филаментов, ориентированных вдоль тела клеток (рис. 2 г). Цитоплазма подобных клеток бедна органоидами. В ядре обнаруживаются гипертрофированное ядрышко и крупные зерна гетерохроматина. Подобные клетки ультраструктурно напоминают фибробластоподобные клетки. Светооптически такие клетки наиболее часто относят к так называемым саркоматозным клеткам.

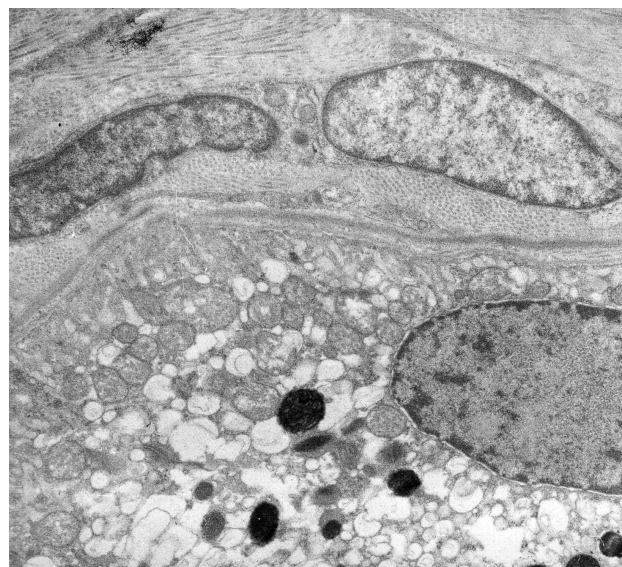


Рис. 2 г. Ультраструктурные особенности фибробластоподобной клетки плеоморфной аденомы слезной железы. Видны две подобные клетки удлинённой формы, расположенные непосредственно вблизи эпителиальной опухолевой клетки и отделенные от нее базальной мембраной и тонкой прослойкой коллагеновой ткани (x 3000).

Таким образом, электронномикроскопическое исследование плеоморфных аденом показало, что большинство клеток имеют характеристики

железистых и протоковых эпителиальных клеток слезной железы. Клетки, расположенные снаружи протоков, имеющие веретеновидное или звездчатое строение, содержат в цитоплазме тонофиламенты и относятся к миоэпителиальным клеткам. Эти клетки могут также обладать характеристиками эпителиоцитов слезной железы, а именно — наличием в цитоплазме секреторных гранул, межклеточных контактов и большого количества микроворсинок. Встречаются и клетки фибробластического ряда.

Необходимо отметить, что соотношение вышеприведенных типов клеток в различных новообразованиях отличается широким разнообразием. При этом различна и степень их дифференциации, что существенно затрудняет как светооптическую, так и ультраструктурную характеристику новообразований и, естественно, усложняет уточнение классификационной принадлежности опухоли и ее происхождение.

Как видно из вышеизложенного, важную роль в гистогенезе плеоморфных аденом слезной железы играют не только эпителиальные клетки, но и миоэпителиальные, а также фибробластические элементы. Косвенно это подтверждается тем, что встречаются — правда, редко — «чисто» миоэпителиальные опухоли слезной железы. Тем не менее, в литературе имеются и иные мнения. Так, Grossniklaus et al. [3] сравнили иммуногистохимические особенности нормальной слезной железы, плеоморфной аденомы и плеоморфных раков. Цитокератин окрашивал случайные миоэпителиальные клетки в нормальной железе, протоковый эпителий в нормальной железе и опухолях и в случайных стромальных «эпителиоидных» клетках в опухолях. Актин выявлялся в миоэпителии нормальной железы и опухолях, а также в случайных веретенообразных клетках и группах стромальных клеток в опухолях. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) окрашивал случайные миоэпителиальные клетки слезной железы и полигональные клетки стромы в доброкачественных опухолях. На основании этих результатов исследования авторы считают, что доброкачественные и злокачественные плеоморфные аденомы исходят из клетки предшественника, способной к эпителиальной, миоэпителиальной и мезенхимной дифференциации. Свидетельством тому могут явиться также многочисленные исследования доброкачественных и злокачественных плеоморфных аденом слюнных желез, в которых обнаруживаются также саркоматозные элементы (рабдомиосаркоматозный, фибросаркоматозный и др.). Как и в вопросах гистогенеза плеоморфных аденом слезной железы, аналогичные проблемы существуют при изучении подобных опухолей слюнных желез.

Ряд авторов до сих пор предполагают, что основное значение в возникновении этих опухолей имеют миоэпителиальные клетки [1, 8]. В то же время

имеются свидетельства отсутствия миоэпителиальной дифференциации опухолевых клеток, особенно в злокачественных новообразованиях, обладающих саркоматозным компонентом [1, 2, 10].

Иммуногистохимическими методами в карциноматозном компоненте выявлена иммунореактивность цитокератина AE1/ AE3, а в саркоматозном компоненте цитокератин выражен слабо. В то же время, в рабдомиосаркоматозном компоненте выявлены иммунореактивный десмин, NHF-35 и миоглобин. Оба структурных компонента не обладали иммунореактивностью на актин гладких мышц и маркерный ген миоэпителиальных клеток. Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что миоэпителиальные клетки не являются единственным источником опухоли. По этой причине наиболее вероятно то, что источником как доброкачественных, так и злокачественных плеоморфных аденом являются недифференцированные клетки, способные дифференцироваться в различных направлениях, включая формирование саркоматозных компонентов — типа рабдомиосаркомы, хондросаркомы, остеосаркомы и фибросаркомы [5]. По всей видимости, аналогичная ситуация складывается и в относительно доброкачественных и злокачественных плеоморфных аденомах слезной железы, о чем свидетельствуют единичные описания опухолей, аналогичных опухолям слюнных желез с саркоматозным компонентом [9].

Заключение. Рассматривая возможные источники опухолевого роста ткани слезной железы и анализируя выявленные нами морфологические и ультраструктурные особенности плеоморфной аденомы, мы считаем целесообразным уточнить классификацию плеоморфных аденом. При этом классификационную группу плеоморфных аденом целесообразно подразделить на ряд подгрупп с указанием преобладающего компонента:

- плеоморфная аденома с преобладанием протоковых дифференцированных структур;
- плеоморфная аденома с преобладанием миксоидного и/или хрящеподобного компонента;
- плеоморфная аденома с преобладанием базальноклеточного компонента;
- плеоморфная аденома с преобладанием миоэпителиального компонента.

При обнаружении в опухоли только тубулярных структур новообразование необходимо классифицировать как протоковая аденома.

При обнаружении в опухоли только базальноклеточного компонента опухоль целесообразно классифицировать как базальноклеточная аденома.

При этом возможно развитие и злокачественного варианта подобной опухоли, обозначаемой базальноклеточная карцинома. Одно новообразование подобного типа обнаружено и среди изученных нами.

При обнаружении в опухоли только миоэпителиального компонента опухоль следует классифицировать как миоэпителиома.

ВЫВОДЫ

1. Ультраструктурные исследования плеоморфных аденом слезной железы позволили установить, что миксоидный компонент плеоморфной аденомы образуется в результате продолжающегося синтеза гликозаминогликанов миоэпителиальными клетками протоковых структур.

2. Установлено семь типов клеток, выявляемых ультраструктурно и характеризующих особенности строения плеоморфных аденом слезной железы.

3. Выявленные морфологические и ультраструктурные особенности плеоморфной аденомы позволили разработать рабочую классификацию плеоморфных аденом с указанием преобладающего компонента в их строении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonavolonta G., Tranfa F., Staibano S. et al. Warthin tumor of the lacrimal sac // Am. J. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 124. — P. 857 — 862.
2. De la Torre M., Larsson E. Fine-needle aspiration cytology of carcinosarcoma of the parotid gland: cytohistologi-

- cal and immunohistochemical findings // Diagn Cytopathol. — 1995. — Vol. 12. — P. 350 — 353.
3. Grossniklaus H. E., Abbuhl M. F., McLean I. W. Immunohistologic properties of benign and malignant mixed tumor of the lacrimal gland // Am. J. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 110. — P. 540 — 549.
4. Jakobiec FA, Iwamoto T. The ocular adnexa: Lids, conjunctiva, and orbit. — In: Fine B. S., Yanoff M. Ocular Histology. A Text and Atlas. 2nd ed., 1979. — P. 289 — 342.
5. Kwon M. Y., Gu M. True Malignant Mixed Tumor (Carcinosarcoma) of Parotid Gland With Unusual Mesenchymal Component // Arch. Pathology and Lab. Med. — 2001. — Vol. 125. — P. 812 — 815.
6. Radnot M. Die pathologische histologie der tranendrdse // Bibl. Ophthalmol. Fascicle. — 1939. — Vol. 28. — P. 25 — 30;
7. Spencer W. H. Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook, 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. — P. 2141- 2336.
8. Stupp T., Pavlidis M., Buchner T. F., August C., Busse H. Pleomorphic adenomas of the lacrimal gland in a child after treatment of acute lymphoblastic leukemia // Arch. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 122. — P. 1538 — 1530.
9. Tasman William, Jaeger, Edward A. Title. Duane's Ophthalmology. — Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
10. Tsukahara S, Tanishima T. Adrenergic and cholinergic innervation of the human lacrimal gland // Jap. J. Ophthalmol. — 1974. — Vol. 18. — P. 70 — 77.

Поступила 18.12.2009

Рецензент канд. мед. наук А. В. Артемов

ULTRASTRUCTURAL PECULIARITIES OF PLEOMORPHIC ADENOMAS OF THE LACRIMAL GLAND

Vit V. V., Polyakova S. I.

Odessa, Ukraine

The ultrastructural peculiarities of two pleomorphic adenomas of the lacrimal gland difficult for the histological verification are studied.

There are established seven types of cells, which characterize the structure of pleomorphic adenomas that allowed to develop histological classification with the indication of the predominant constituent during revision of archive histopreparations: pleomorphic adenoma with predominance of the ductal differentiated structures; pleomorphic adenoma with predominance of myxoid and/or cartilage-like component; pleomorphic adenoma with predominance of the basal cellular component; pleomorphic adenoma with predominance of the myoepithelial component.

In detection of only tubular structures a new formation should be classified as ductal adenoma, in presence of only basal cellular component — as basal cellular adenoma (with possible development of basal cellular carcinoma), in detection of only the myoepithelial component — as myoepithelioma.

