
ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ИНВЕРТИРОВАННОЙ ПАПИЛЛОМЕ И РАКЕ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

**И.А. Коршунова, В.И. Попадюк,
И.И. Бабиченко, К.А. Рогов**

Кафедра оториноларингологии
Кафедра патологической анатомии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Макля, 8, Москва, Россия, 117198

В статье представлены результаты исследования, направленного на выявление критериев изменений пролиферации клеток эпителия при инвертированной папилломе и раке слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. С помощью иммуногистохимического метода была оценена пролиферация в различных слоях эпителия слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Установлено, что наиболее важным для диагностики инвертированных папиллом является соотношение пролиферирующих клеток в базальном и парабазальном клеточных слоях. В плоскоклеточном раке отмечена высокая пролиферативная активность клеток, архитектура ткани была полностью нарушена и деление эпителия на слои практически отсутствовало. Положительно окрашенные клетки распределялись равномерно от базального слоя до центральной зоны опухоли.

Ключевые слова: инвертированная папиллома, рак, слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух, Ki-67.

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в общем, и оториноларингологии в частности, является борьба с онкологическими заболеваниями. Опухоли слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух достаточно распространены в настоящее время.

Инвертированная папиллома относится к доброкачественным новообразованиям и, по данным ряда авторов, составляет от 0,4 до 4,7% случаев по отношению ко всем опухолям полости носа и околоносовых пазух [7].

Подавляющее большинство больных с инвертированными папилломами — мужчины в возрасте 50—60 лет. Соотношение мужчин и женщин в среднем 4 : 1 — 5 : 1, что соответствует данным большинства исследователей.

Для инвертированных папиллом характерна высокая склонность к рецидивам (в 3—19% случаев) и малигнизации (от 5 до 10%) [3, 7].

Имеется ряд теорий происхождения инвертированных папиллом. Наиболее распространенными являются: 1) вирусная; 2) воспалительная и 3) истинная опухоль [2, 5, 6].

Согласно данным литературы, злокачественные опухоли носа и околоносовых пазух составляют до 1—3% от злокачественных опухолей всех локализаций. Они занимают второе и третье места по частоте среди опухолей верхних дыхательных путей [7]. Рак — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Среди опухолей ЛОР-органов он составляет около 3%. У мужчин опухоль данной локализации встречается в 1,5 раза чаще, чем у женщин. Возраст больных, в основном, составляет 55—65 лет [3, 4].

Поздняя диагностика злокачественных опухолей слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух является одной из основных причин слабой эффективности лечения и, как следствие, низкой выживаемости пациентов.

В настоящее время дифференциальную диагностику различных новообразований позволяет провести иммуногистохимический метод. В патогенезе опухолей основным звеном является повышение пролиферативной активности клеток. Белок Ki-67 выявляется в клетке во всех фазах митотического цикла, кроме G₀, что позволяет использовать его в качестве универсального маркера пролиферирующих клеток [1]. В связи с этим изучение особенностей экспрессии белка Ki-67 в эпителии опухолей слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух имеет важное прогностическое значение.

Целью нашего исследования являлось выявление иммуногистохимических критериев патологической трансформации клеток слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. В связи с этим были поставлены следующие задачи: при помощи иммуногистохимического метода с использованием маркера Ki-67 оценить пролиферацию клеток в инвертированных папилломах, впервые выявленных, в рецидивах инвертированных папиллом и раке слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух.

Материалы и методы исследования. В работе использовали операционный и архивный материал лаборатории патологической анатомии городской клинической больницы № 4 г. Москвы за период с 2006 года по 2010 год. Были исследованы биоптаты слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух у 65 пациентов (46 мужчин, 19 женщин). Средний возраст составил 59 лет. У 20 больных (31%) диагностирован плоскоклеточный рак, у 45 пациентов (69,2%) инвертированная папиллома. У 8 из 45 (18%) наблюдаемых в дальнейшем пациентов развились рецидивы инвертированной папилломы. У 4 из 45 (8,9%) больных с инвертированной папилломой при последующих хирургических вмешательствах была выявлена малигнизация.

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине. Для гистологического и иммуногистохимического исследования серийные срезы толщиной 5 мкм монтировали на стекла, покрытые поли-L-лизинном. Выявление тканевых антигенов осуществляли с помощью моноклональных антител к Ki-67 (MM1, Diagnostic Biosystems). Выявление иммунных комплексов проводили при помощи безбиотиновой системы детекции на основе пероксидазы хрена (BioGenex, США). В настоящем исследовании иммуногистохимические маркеры определяли в 400 клетках трех рядов: первом (базальном), в котором клетки непосредственно прилегают к базальной мембране, и трех последующих рядах клеток. В неизменной слизистой и при плоскоклеточном раке практически невозможно выделить клеточные ряды, поэтому исследовали 3 зоны распределения 400 клеток от базально расположенных эпителиоцитов и общий индекс пролиферативной активности клеток. Подсчет клеток производили при увеличении $\times 400$.

Индекс пролиферации по Ki-67 (ИП Ki-67) определяли отношением количества иммунореактивных ядер клеток к общему числу ядер клеток в %.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 стандартными методами с определением средней арифметической (M) и среднего квадратического отклонения (σ). При сравнении средних использован U -критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух представлена многорядным цилиндрическим эпителием с бокаловидными клетками в глубоких отделах полости носа [3]. При развитии инвертированных папиллом изменения слизистой представляют отдельные участки выраженной плоскоклеточной метаплазии, поражающей многорядный цилиндрический эпителий. При гистологическом исследовании плоскоклеточного рака определялись беспорядочно расположенные комплексы атипичных клеток плоского эпителия с инвазивным ростом в глубжележащие слои подслизистого слоя. Клеточная атипия проявлялась в различной степени и характеризовалась изменением размеров и формы самих клеток, их ядер, изменением ядерно-цитоплазматического соотношения, наличием полиплоидных форм, патологических митозов.

При иммуногистохимическом исследовании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух во всех исследуемых препаратах в ядрах пролиферирующих клеток отмечалась выраженная экспрессия по Ki-67. В нормальном эпителии слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух большинство иммунопозитивных клеток локализовались во втором ряду клеток, тогда как при инвертированных папилломах и рецидивах инвертированных папиллом иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67 обнаруживалась преимущественно в ядрах клеток базального и парабазального слоев.

В плоскоклеточном раке архитектура ткани была полностью нарушена и деление эпителия на слои практически отсутствовало. Положительно окрашенные клетки распределялись равномерно от базального слоя до центральной зоны опухоли.

Для оценки пролиферативной активности в нормальном эпителии слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, инвертированных папилломах и плоскоклеточном раке были подсчитаны позитивно окрашенные клетки на Ki-67 в 3 рядах либо слоях эпителия, а также определялись их суммарные значения. Средние значения индексов пролиферации представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общий и послойный индекс пролиферации по Ki-67 в нормальном эпителии, при инвертированных папилломах, рецидивах инвертированных папиллом и в плоскоклеточном раке

№ п/п	Группа	1-й ряд/слой ($M \pm \sigma$ %)	2-й ряд/слой ($M \pm \sigma$ %)	3-й ряд/слой ($M \pm \sigma$ %)	Суммарные значения ($M \pm \sigma$ %)
1	Неизменный эпителий	4,7 ± 3,8	22,1 ± 4,2	5,8 ± 3,9	9,7 ± 3,4
2	Инвертированная папиллома	25,0 ± 11,4 1—2*	27,3 ± 8,6	12,1 ± 12,6	17,9 ± 8,4
3	Рецидив папилломы	22,5 ± 15,1	34,9 ± 27,5	7,2 ± 2,9	16,1 ± 9,6
4	Рак	59,9 ± 6,6 1,2,3—4*	40,4 ± 7,1 1,2—4*	56,8 ± 6,9 1,2,3—4*	53,7 ± 5,2 1,2,3—4*

Примечание: * достоверность различий $p < 0,01$ между группами.

Проведенные исследования показали, что суммарный уровень пролиферативной активности эпителиальных клеток наименьший в неизменном эпителии, высокий в папилломах и наивысший при раке слизистой оболочки носа. Однако достоверные различия по пролиферативной активности между неизменным эпителием и различными видами папиллом выявлены только по сравнению с атипическими клетками при плоскоклеточном раке ($p < 0,01$).

В инвертированных папилломах, а также при рецидивировании максимальная пролиферативная активность клеток выявлена в парабазальном слое 27,3% и 34,9% соответственно, однако эти различия не были достоверны.

В инвертированных папилломах, которые в дальнейшем малигнизировали уровень пролиферации по слоям, составил 41,4%. Средний уровень пролиферации достоверно выше, чем у инвертированных папиллом и рецидивов инвертированных папиллом без дальнейшего озлокачествления, и наиболее выраженные изменения отмечаются по сравнению с третьим рядом 32,6%.

Заключение. Проллиферативная активность клеток в рецидивирующих инвертированных папилломах наблюдается в базальном и парабазальном клеточных слоях и статистически не отличается от пролиферации клеток в первично выявленных инвертированных папилломах. При плоскоклеточном раке слизистой оболочки носа и околоносовых пазух выявлена высокая пролиферативная активность клеток и деление эпителия на слои практически отсутствовало. Положительно окрашенные клетки распределялись равномерно от базального слоя до центральной зоны опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. — М.: РУДН, 2008.
- [2] Бойко Н.В., Панченко С.Н., Кириченко Ю.Г. К вопросу о морфогенезе инвертированной папилломы носа // Российская ринология. — 2008. — № 3. — С. 23—28.
- [3] Молдавская А.А., Храпко Н.С., Левитан Б.Н. Особенности организации слизистой оболочки и сосудистой системы полости носа: морфо-функциональные и клинические аспекты (обзор) // Успехи современного естествознания. — 2005. — № 5. — С. 18—22.
- [4] Пфистер Г. Молекулярные механизмы канцерогенеза и биологические основы терапии онкологических заболеваний // Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты. — Ростов-на-Дону, 2004. — С. 147—149.
- [5] Chen J., Hu C.F., Hou J.H. et al. Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 regulates mTOR signaling pathway genes which predict poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma // J. Transl. Med. — 2010. — Vol. 8. — N 1. — P. 1—9.
- [6] Kraft M., Simmen D., Casas R. et al. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas // J. Laryngol. Otol. — 2001. — Vol. 115. — N 9. — P. 709—714.
- [7] Barnes L., Eveson J.W., Reichart P. et al. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. — IARC, 2005. — P. 430.

**PECULIARITIES OF PROLIFERATIVE PROCESSES
IN INVERTED PAPILLOMA, CARCINOMA
OF NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES**

**I.A. Korshunova, V.I. Popaduk,
K.A. Rogov**

ENT department
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

I.I. Babichenko

Department of pathological anatomy
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

The article presents the results of investigation on detection of criterions of cell changing in inverted papilloma and carcinoma of the nasal cavity mucose and paranasal sinuses. Proliferative process in different layers of nasal cavity mucose and paranasal sinuses was examined by immunohistochemical method. It was established that the most important for diagnosis of inverted papilloma is proportion of cells in basal and parabasal layers. Carcinoma is characterized by distribution of positive painted cells from the basal membrane to the central zone of tumors.

Key words: inverted papilloma, carcinoma, nasal cavity mucose and paranasal sinuses, Ki-67.