

Некоторые морфологические особенности сосудистого компонента в основных гистологических типах рака лёгкого

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им М. Горького»

Цель исследования. Изучить особенности морфологии сосудистого русла и особенности распределения сосудов в основных гистологических типах рака лёгкого.

Материалы и методы. Исследовано 42 случая рака легкого. Аденокарцинома различной степени дифференцировки — 18 случаев (42,8±7,6%). Крупноклеточный рак лёгкого 12 случаев (28,6±7,0%) (из них 4 случая с нейроэндокринноклеточной дифференцировкой, 8 случаев без нейроэндокринноклеточной дифференцировки), плоскоклеточный рак лёгкого 7 случаев (16,7±5,8%), 2 случая (4,8±3,3%) классического мелкоклеточного рака лёгкого и выявленные 3 случая (7,1±4,0%) злокачественного карциноида. Средний возраст пациентов в обеих группах 59,5±1,4 года. Использовались моноклональные антитела к панцитокератину AE1/AE3, цитокератину 17 и 18, маркер соединительной ткани виментин. Применяли антитела к десмину и α-гладкомышечному актину. Для определения пролиферативной активности клеток опухоли срезы обрабатывались моноклональным антителом Ki-67. Длину сосудистого русла опухоли определяли стереометрическим методом по Г.Г. Автандилову, подсчитывали число концов сосудов в срезе после иммуногистохимического мечения эндотелия сосудов с маркером CD34. Более 20 концов в поле зрения при увеличении x 100 оценивали как большое количество сосудов.

Результаты. В раке лёгкого преобладают функционально незрелые сосуды без активности щелочной фосфатазы в эндотелии. Чаще всего встречались случаи с большой плотностью сосудистого русла (57,1±7,6%) в опухоли. На периферии плотность сосудистого русла была всегда больше, чем в центре опухоли. Опухоли с нейроэндокринноклеточной дифференцировкой характеризовались наличием большой (45–90 концов срезов) и очень большой плотности (91–180 концов срезов) сосудистого русла.

Заключение. Не выявлено связи наличия комплексов опухолевых клеток в сосудах с особенностями гистологического строения рака лёгкого. Наблюдался резко выраженный полиморфизм сосудов в опухоли. Преобладали сосуды синусоидного и капиллярного типа. В одном случае плоскоклеточного рака в эндотелии сосудов выявлена экспрессия Ki-67, доказывая наличие пролиферативной активности. В раке лёгкого в 2 раза преобладают функционально незрелые сосуды без активности щелочной фосфатазы в эндотелии. Чаще всего встречались случаи с большой плотностью сосудистого русла (57,1±7,6%) в опухоли. На периферии плотность сосудистого русла была всегда больше, чем в центре опухоли. Опухоли с нейроэндокринноклеточной дифференцировкой характеризовались наличием большой (45–90 концов срезов) и очень большой плотности (91–180 концов срезов) сосудистого русла.

Ключевые слова: строма, сосуды, рак лёгкого, эпителиально-мезенхимальная трансформация, иммуногистохимия.

Введение.

Рак лёгких (РЛ) по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности взрослого населения во всем мире. Согласно последней классификации необходимо различать как минимум четыре основных морфологических варианта опухолей — аденокарцинома, плоскоклеточный рак, крупноклеточный и мелкоклеточный рак. Однако учитывая особенности клиники и патоморфологии мелкоклеточный рак опухоли выделяется в принципиально отдельную группу. Вместе с тем первые три (аденокарцинома, плоскоклеточный и крупноклеточный рак), рассматривают в группе немелкоклеточного рака лёгкого.

Не ясны пути прогрессии каждого из этих типов опухоли, важнейшим из которых является метастазирование, что приводит к трудности оценки их злокачественности по морфологической картине.

Изучение особенностей сосудов опухолей представляет большой интерес для понимания закономерностей опухолевого роста, даёт возможность, учитывая особенности кровоснабжения, выявить

критерии прогноза и выбрать оптимальный вид лечебных мероприятий. На практике не всегда учитывается степень васкуляризации и особенности строения кровеносных сосудов в разных вариантах опухоли, мало изучено значение их для прогрессии и инвазивности рака.

Цель исследования.

Изучить особенности морфологии сосудистого русла и особенности распределения сосудов в основных гистологических типах рака лёгкого.

Материалы и методы.

Исследовано 42 случая рака легкого с использованием иммуногистохимии во всех исследуемых случаях. Средний возраст больных РЛ у мужчин составил 58,9±1,5 лет, у женщин — 63,8±2,2 года. Средний возраст пациентов в обеих группах 59,5±1,4 года. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human

Таблица 1. Наличие инвазии сосудов опухолевыми клетками в зависимости от гистологического типа рака легкого

Гистологические формы РЛ	Инвазия сосудов опухолевыми клетками	
	Есть	Нет
АК и крупноклеточный рак 30 случаев (71,4±7,0%)	19	11
Плоскоклеточный рак 7 случаев (16,7±5,8%)	3	4
Злокачественный карциноид и МРЛ 5 случаев (11,9±5,0%)	3	2
Всего: 42	25 (59,5±7,6%)	17 (40,5±7,6%)

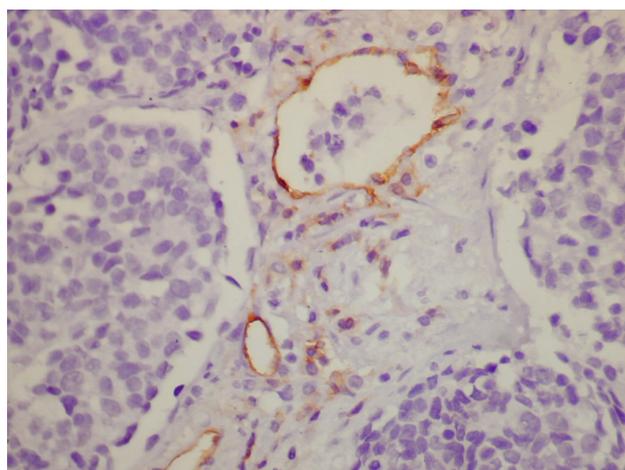


Рисунок 1. Рак легкого. Наличие в сосуде с экспрессией маркера эндотелия CD34 небольшой группы опухолевых клеток. ИГХ метод (x400).

Subjects, 2013), обработку персональных данных и согласие на публикацию.

Согласно классификации ВОЗ мы отнесли 37 случаев (88,1±5,0%) в группу немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ). В группу мелкоклеточного рака лёгкого (МРЛ) отнесено 5 случаев (11,9±5,0%), причем 3 случая из которых составил злокачественный карциноид, и 2 случая классический мелкоклеточный рак лёгкого.

Группа НМРЛ в своём составе представлена следующими гистологическими типами опухоли. Аденокарцинома (АК) различной степени дифференцировки — 18 случаев (42,8±7,6%). Крупноклеточный рак лёгкого 12 случаев (28,6±7,0%) (из них 4 случая с нейроэндокринноклеточной дифференцировкой, 8 случаев без нейроэндокринноклеточной дифференцировки). Плоскоклеточный рак легкого 7 случаев (16,7±5,8%). Группу МРЛ составили 2 случая (4,8±3,3%) классического мелкоклеточного рака лёгкого и выявленные 3 случая (7,1±4,0%) злокачественного карциноида, клетки которого по функциональным (выраженная нейроэндокринноклеточная дифференцировка) и иммуногистохимическим характеристикам приближены к МРЛ.

Пораженный орган описывался по схеме с указанием локализации опухоли, её макроскопической формы и размеров. В дальнейшем проводили гистотопографическое исследование опухоли. Для этого вырезались и нумеровались кусочки опухоли, которые фиксировали в 10% растворе формалина, нефиксированные кусочки быстро замораживались для изготовления криостатных срезов. Кусочки брали из центра, периферических отделов опухоли и из края инвазии с прилежащими здоровыми тканями.

Гистологические препараты были изучены под светооптическим микроскопом Olympus VX-40 с использованием объективов x10, x20, x40, микрофотографирование произведено цифровой фотокамерой Olympus U-TV1X с программным обеспечением Olympus DP-Soft. Оценивалось достаточное количе-

ство и качество материала для дальнейшего проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

В качестве первичных антител использовались мышинные моноклональные антитела: против панцитокератина АЕ1/АЕ3, цитокератинов 17 и 18 (для определения экспрессии цитокератинов). Использовали маркер соединительной ткани виментин для выявления фиброцитов, фибробластов, а также эпителиальных опухолевых клеток с явлениями полной ЭМТ. Применяли антитела к десмину и α -гладкомышечному актину. Для оценки качественного состава воспалительного и иммунноклеточного инфильтрата опухоли срезы обрабатывали моноклональными антителами CD45 (общий лейкоцитарный антиген), CD3 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), CD68 (макрофаги). Для определения пролиферативной активности клеток опухоли срезы обрабатывались моноклональным антителом Ki67. Длину сосудистого русла опухоли определяли стереометрическим методом по Г. Г. Автандилову, подсчитывали число концов сосудов в срезе после иммуногистохимического мечения эндотелия сосудов с маркером CD34. Более 20 концов в поле зрения при увеличении x 100 оценивали как большое количество сосудов.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе Medstat с применением стандартных методов математической статистики. Статистические показатели отличаются от нормального (на уровне $p < 0,001$), поэтому при проведении дальнейшего статистического расчета применялись непараметрические критерии, для оценки степени и достоверности связи двух связанных выборок использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В исследовании использовался статистический критерий «хи-квадрат». Для оценки различий между медианами генеральных совокупностей применялся непараметрический ранговый критерий Крускала — Уоллиса.

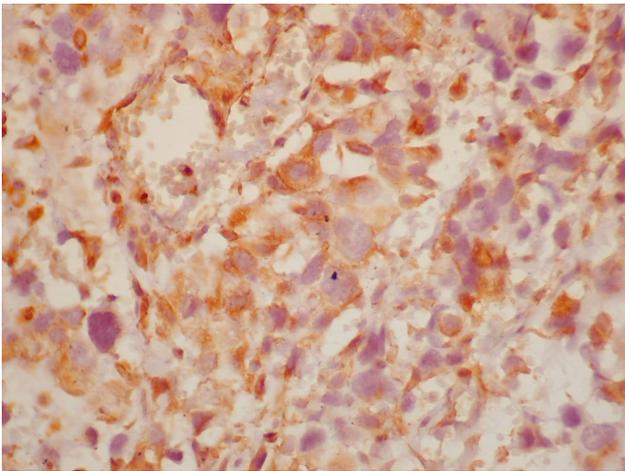


Рисунок 2. Рак легкого. Экспрессия виментина в эпителиальных опухолевых клетках. ИГХ метод (x400).

Результаты и обсуждение.

В проведенном исследовании в группе немелкоклеточного рака легкого преобладали случаи аденокарциномы ($42,8 \pm 7,6\%$) различной степени дифференцировки, что соответствует литературным данным. В противоположность данным литературы о том, что плоскоклеточный рак занимает в структуре НМРЛ второе место в мире, в нашем исследовании второе место по частоте занял крупноклеточный РЛ ($28,6 \pm 7,0\%$), а плоскоклеточный рак находится на третьем месте ($16,7 \pm 5,8\%$).

В РЛ мы наблюдали значительные различия в степени выраженности клеточного и тканевого атипизма. Часть клеток в опухоли имела высокую функциональную (нейроэндокринную) дифференцировку, одновременно со слабым клеточным полиморфизмом, например, в мелкоклеточном раке и злокачественном карциноиде. В противоположность этому, опухолевые клетки в аденокарциномах и крупноклеточном раке имеют выраженный клеточный полиморфизм, причем тканевой атипизм в этих случаях может варьировать в широких пределах. Случаи плоскоклеточного рака характеризуются разной степенью тканевого атипизма: очень слабым тканевым атипизмом в тех местах, где опухоль растет в виде пластов, и резко выраженным в участках, имеющих рассыпной тип роста вследствие потери клетками Е-кадгерина — белка клеточной адгезии. Клеточный атипизм в случаях плоскоклеточного рака также варьирует в широких пределах.

При исследовании в 25 случаях ($59,5 \pm 7,6\%$) обнаружены комплексы опухолевых клеток в сосудах, либо признаки инвазии опухолевыми клетками стенок сосудов. В 17 случаях ($40,5 \pm 7,6\%$) не выявлено признаков инвазии сосудов опухолевыми клетками (табл. 1)

В группах крупноклеточного и плоскоклеточного РЛ случаи с наличием и отсутствием инвазии сосудов разделились приблизительно поровну. В группе аденокарцином количество случаев с инвазией сосудов встречается чаще, чем без инвазии (Рис. 1). В обоих случаях мелкоклеточного РЛ были выявлены комплексы опухолевых клеток в просвете со-

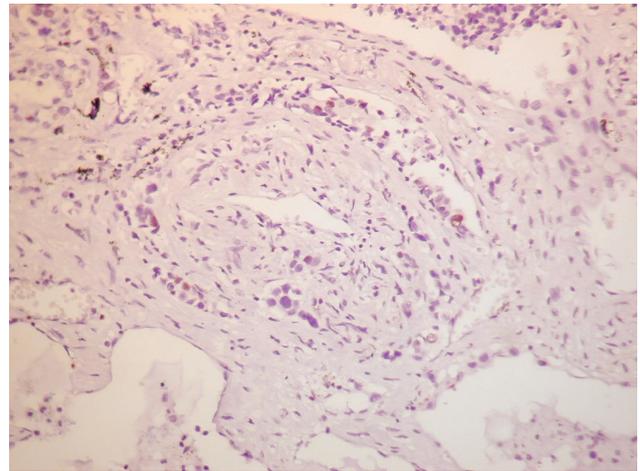


Рисунок 3. Аденокарцинома легкого. Предсуществующий сосуд с явлениями пролиферативного эндовакулита, сужением просвета, наличием инвазии стенки опухолевыми клетками. В единичных клетках опухоли экспрессия маркера пролиферативной активности Ki-67. ИГХ метод (x200).

судов. При проведении анализа не выявлено связи наличия инвазии сосудов с гистологическим типом рака легкого.

Комплексы опухолевых клеток в сосудах отличались по размеру, встречались обособленные клетки, мелкие группы, состоящие из нескольких опухолевых клеток. Иногда в просвете крупных и мелких сосудов располагались комплексы опухолевых клеток, строящих подобия желез или железы целиком, однако чаще выявлялись клетки опухоли не связанные друг с другом. В части комплексов, наряду с опухолевыми клетками округлой формы, обнаружены клетки вытянутые и отростчатые, т.е. с признаками эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). Такие клетки, имея вытянутую форму с заостренными концами, легче мигрируют сквозь стенку сосуда, а, попадая в сосуд, могут приобретать первоначальную форму, дифференцировку и способность строить железы, т.е. возможно развивается противоположный ЭМТ процесс — мезенхимально-эпителиальной трансформации (МЭТ). Наличие в просвете сосудов вытянутых, отростчатых опухолевых клеток демонстрирует роль ЭМТ в процессе инвазии сосудов.

В части комплексов опухолевых клеток в просветах сосудов обнаружены клетки в состоянии апоптоза и некроза подтверждая роль гуморальных и клеточных факторов в гибели опухоли.

Изменяются иммуногистохимические характеристики клеток опухоли, что проявляется снижением или потерей экспрессии Е-кадгерина, панцитокератина АЕ1\АЕ3, цитокератинов 17 и 18, появлением экспрессии в них маркера клеток соединительной ткани виментина (Рис. 2).

Мы обнаружили в пределах пласта опухолевых клеток и на границе со стромой группы вытянутых, веретенообразных, фибробластоподобных клеток со снижением экспрессии цитокератинов АЕ1/АЕ3, 17, 18. В крае инвазии обнаруживались тяжи, цепочки, мелкие группы клеток с заостренными конца-

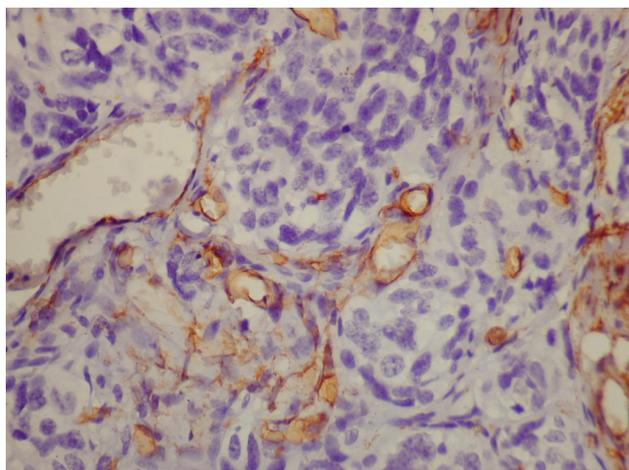


Рисунок 4. Рак легкого. Выраженный полиморфизм сосудов в опухоли. Очень большая плотность сосудистого русла. Экспрессия в эндотелии маркера CD34. ИГХ метод (x400).

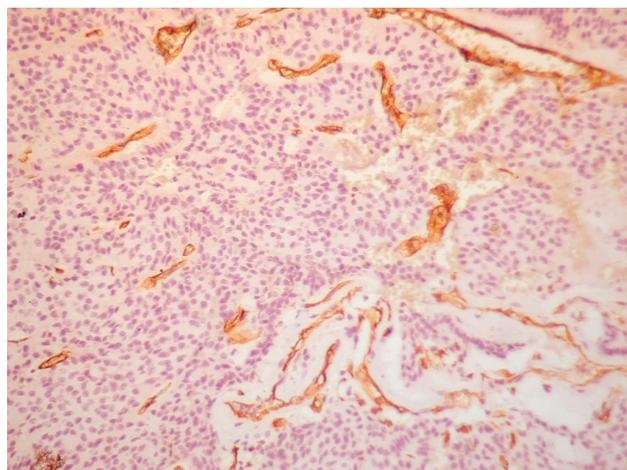


Рисунок 5. Рак легкого. Много атипичных сосудов с экспрессией маркера CD34. Неравномерное распределение сосудов в опухоли. ИГХ метод (x200).

ми, растущие в строму, единичные обособленные клетки без экспрессии панцитокератина AE1/AE3, в части случаев экспрессирующие виментин, при этом в центре опухолевых пластов сохранялась экспрессия панцитокератина. Одновременно в таких клетках отмечена потеря мембранной экспрессии E-кадгерина. Однако в части опухолевых эпителиальных клеток с измененной формой сохранялась экспрессия цитоплазматического E-кадгерина, а также панцитокератина AE1/AE3, цитокератина 17 при одновременной потере экспрессии цитокератина 18.

Отмечено, что экспрессия E-кадгерина сохранена и более выражена в клетках опухоли, расположенных ближе к сосудам. Это подтверждает, что опухолевые клетки рядом с сосудами в меньшей степени подвержены влиянию гипоксии, которая индуцирует ЭМТ и, как следствие потерю экспрессии E-кадгерина, разобщение и обособление клеток.

В зависимости от толщины стенок, экспрессии в стенках иммуногистохимических маркеров, сосуды в опухоли имели различное гистологическое строение и происхождение. Реже всего встречались предсуществующие сосуды правильного гистологического строения, округлой формы, со стенками равномерной толщины (рис. 3). В некоторых пред-

существующих сосудах была выявлена инвазия стенок клетками опухоли.

Мы наблюдали в РЛ резко выраженный полиморфизм сосудов (рис. 4). Превалировали сосуды синусоидного и капиллярного типа, которые образовались в результате опухолевого неоваскулогенеза. Они имели разнообразную, часто уродливую, форму, сильно отличались в размерах. Встречались сосуды в виде щелей, иногда даже без просветов в виде точек, полосок. Подавляющее большинство сосудов были очень мелкими, тонкостенными, округлой или овальной формы. Выявляли дочерние капилляры, образующиеся из материнских сосудов синусоидного типа в результате того, что эндотелий, растая в просвет, разделяет ток крови на несколько потоков. Кроме того, встречались щели с наличием эритроцитов без эндотелиальной выстилки, что является крайней степенью незрелости сосудов.

В части сосудов синусоидного типа выявлялся двухслойный эндотелий. Крупные сосуды могли соединяться с сосудами, имеющими очень узкий просвет и большую плотность, расположенными в очень тонких прослойках стромы, которые напоминают строение нормальных межальвеолярных перегородок.

Таблица 2. Плотность сосудистого русла в раке легкого.

Особенности гистологического строения опухоли	Плотность сосудистого русла			
	Малая	Умеренная	Большая	Очень большая
АК и крупноклеточный рак 30 случаев (71,4±7,0%)	1	9	17	3
Плоскоклеточный рак 7 случаев (16,7±5,8%)	-	2	5	-
Злокачественный карциноид и МРЛ 5 случаев (11,9±5,0%)	-	1	2	2
Всего: 42	1 (2,4±2,4%)	12 (28,6±7,0%)	24 (57,1±7,6%)	5 (11,9±5,0%)

Таблица 3. Наличие опухолевых клеток в сосудах в зависимости от плотности сосудистого русла в раке легкого

	Плотность сосудистого русла			
	Малая	Умеренная	Большая	Очень большая
Наличие опухолевых клеток в сосудах 25 случаев (59,5±7,6%)	–	6	16	3
Отсутствие опухолевых клеток в сосудах 17 случаев (40,5±7,6%)	1	6	8	2
Всего: 42	1 (2,4±2,4%)	12 (28,6±7,0%)	24 (57,1±7,6%)	5 (11,9±5,0%)

Пролиферирующий эндотелий в сосудах, который экспрессировал маркер CD31, имел вид набухших клеток вытянутой формы с наличием отростков, выступающих в просвет, иногда клетки располагались в несколько слоев

В 25 случаях (59,5±7,6%), в сосудах среднего и крупного калибра, мы выявили пролиферативный эндоваккулит с утолщением интимы и стенки сосуда в целом, с наличием воспалительной клеточной инфильтрации в утолщенной интиме или без неё. Это приводит к резкому сужению вплоть до облитерации просвета сосуда и к гипоксии окружающих тканей, которая может индуцировать развитие ЭМТ.

При оценке плотности сосудистого русла выявили, что во всех случаях РЛ сосуды распределены неравномерно: на периферии сосудов больше, чем в центре опухоли (рис. 5).

При подсчете плотности сосудистого русла все случаи РЛ распределились следующим образом (табл. 2): с малой плотностью — 1 случай (2,4±2,4%), с умеренной — 12 случаев (28,6±7,0%), с большой — 24 случая (57,1±7,6%), с очень большой плотностью сосудистого русла — 5 случаев (11,9±5,0%).

Как видно из таблицы 2 практически все случаи аденокарцином и плоскоклеточного рака распределились в группах с умеренной и большой плотностью сосудистого русла, причем случаи с большой плотностью сосудов превалируют над случаями с умеренной плотностью. Единственный случай с малой плотностью сосудов выявлен в группе аденокарцином. Таким образом, в раке лёгкого вдвое чаще встречается большая и очень большая плотность сосудистого русла, в сравнении с малой и умеренной.

При проведении статистического анализа связи плотности сосудистого русла с гистологическим типом РЛ не выявлено ($p=0,49$ по критерию хи-квадрат).

В 10 случаях (23,8±6,6%) часть сосудов в опухоли не экспрессировала специфический маркер эндотелия CD31 и при этом в них сохранялась экспрессия CD34, являющегося маркером вновь образованных сосудов. Данный факт избирательной экспрессии является показателем незрелости сосудов.

Выявление в стенках сосудов активности щелочной фосфатазы свидетельствует об их полноценной функциональной зрелости. В РЛ плотность сосудов с наличием активности щелочной фосфатазы коле-

балось в пределах от 5–10 до 50–75 концов срезов в поле зрения ув. х200. Данные градации мы отнесли в группы с малой и большой плотностью сосудов. Однако, даже в случаях с большой плотностью сосудов с активностью щелочной фосфатазы (50–75 концов), общее число сосудов в опухоли, экспрессирующих эндотелиальные маркеры, превышало их количество почти в два раза (90–110 концов сосудов с экспрессией эндотелиальных маркеров). Следовательно, выявленную разницу составляют функционально незрелые сосуды.

Ранее мы описывали, что обнаружили в 25 случаях (59,5±7,6%) РЛ наличие комплексов опухолевых клеток в сосудах, либо выявляли признаки инвазии стенок сосудов, в 17 случаях (40,5±7,6%) данных признаков выявлено не было. Можно предположить, что чем больше сосудов в опухоли, тем выше вероятность инвазии их стенок опухолевыми клетками. Для исследования зависимости между плотностью сосудистого русла и наличием комплексов опухолевых клеток в сосудах в раке легкого мы сопоставили эти характеристики (табл. 3).

При оценке данных, приведенных в таблице 6.4, видим, что в единственном случае РЛ с малой плотностью сосудов не обнаружено комплексов опухолевых клеток в их просветах.

В группе с умеренным ангиогенезом в половине случаев выявлено наличие опухолевых клеток в просвете сосудов, а в половине случаев не выявлено. В группах с большой и очень большой плотностью сосудистого русла преобладают случаи с наличием опухолевых клеток в просветах сосудов. При проведении статистического анализа связи плотности сосудистого русла с наличием опухолевых клеток в сосудах не выявлено ($p=0,49$ по критерию хи-квадрат), однако имеется тенденция к большей частоте инвазии сосудов в случаях с большой и очень большой плотностью сосудистого русла по сравнению с малой и умеренной.

Заключение.

1. Не выявлено связи наличия комплексов опухолевых клеток в сосудах с особенностями гистологического строения рака легкого.

2. В раке лёгкого мало сосудов с полноценно построенными стенками. Наблюдался резко выраженный полиморфизм сосудов в опухоли. Превалировали сосуды синусоидного и капиллярного типа.

Выявлялись сосуды в виде щелей, выстланных только слоем эндотелиальных клеток, иногда даже без просвета. В части щелей, расположенных между клетками опухоли и заполненных эритроцитами эндотелий отсутствовал. В одном случае плоскоклеточного рака в эндотелии сосудов выявлена экспрессия Ki-67, доказывая наличие пролиферативной активности, хотя в норме эндотелиальные клетки не делятся.

3. В раке лёгкого в 2 раза преобладают функционально незрелые сосуды без активности щелочной фосфатазы в эндотелии.

4. Чаще всего встречались случаи с большой плотностью сосудистого русла ($57,1 \pm 7,6\%$) в опухоли. На периферии плотность сосудистого русла была всегда больше, чем в центре опухоли. Опухоли с нейроэндокринноклеточной дифференцировкой характеризовались наличием большой (45–90 концов срезов) и очень большой плотности (91–180 концов срезов) сосудистого русла.

Список литературы.

1. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 68, 7–30 (2018).
2. Stevens, L. E. et al. Extracellular matrix receptor expression in subtypes of lung adenocarcinoma potentiates outgrowth of micrometastases. *Cancer Res.* 77, 1905–1917 (2017)
3. Kondratjuk R. B., Grekov I. S., Seleznjov E. A. Vlijanie mikrookruzenija na razvitie jepitelial'no-mezenhimal'noj transformacii v rake legkogo // *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov. Serija: Medicina.* 2022. T. 26. № 3. S. 325–337. doi: 10.22363/2313–0245–2022–26–3–325–337
4. Banat, G. A. et al. Immune and inflammatory cell composition of human lung cancer stroma. *PLOS ONE* 10, e0139073 (2015).
5. Kondratjuk, R.B., Grekov, I.S., Jarkov, A.M., Rusika, A.A. (2022). Rol' induktorov jepitelial'no-mezenhimal'noj transformacii i puti signal'noj transdukcii v progressii rakov razlichnoj lokalizacii (Chast' 2). *Novoobrazovanie*, 14(1), 40–45.
6. Chen, Z., Fillmore, C. M., Hammerman, P. S., Kim, C. F. & Wong, K. K. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat. Rev. Cancer* 14, 535–546 (2014).
7. Herbst, R. S., Morgensztern, D. & Boshoff, C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 553, 446–454 (2018).
8. Lu, P., Weaver, V. M. & Werb, Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J. Cell Biol.* 196, 395–406 (2012)

Some morphological features of the vascular component in the main histological types of lung cancer

State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University»

Purpose of the study. To study the features of the morphology of the vascular bed and the features of the distribution of blood vessels in the main histological types of lung cancer.

Materials and methods. 42 cases of lung cancer were studied. Adenocarcinoma of varying degrees of differentiation — 18 cases (42.8±7.6%). Large cell lung cancer 12 cases (28.6±7.0%) (of which 4 cases with neuroendocrine cell differentiation, 8 cases without neuroendocrine cell differentiation), squamous cell lung cancer 7 cases (16.7±5.8%), 2 cases (4.8±3.3%) of classical small cell lung cancer and 3 cases (7.1±4.0%) of malignant carcinoid were identified. The average age of patients in both groups was 59.5±1.4 years. Monoclonal antibodies to pancytokeratin AE1/AE3, cytokeratin 17 and 18, connective tissue marker vimentin were used. Antibodies to desmin and α -smooth muscle actin were used. To determine the proliferative activity of tumor cells, sections were treated with monoclonal antibody Ki-67. The length of the vascular bed of the tumor was determined by the stereometric method according to G.G. Avtandilov, the number of vessel ends in a section was counted after immunohistochemical labeling of the vascular endothelium with the CD34 marker. More than 20 ends in the field of view at a magnification of x 100 were evaluated as a large number of vessels.

Results. In lung cancer, functionally immature vessels without alkaline phosphatase activity in the endothelium predominate. Most often there were cases with a high density of the vascular bed (57.1±7.6%) in the tumor. On the periphery, the density of the vascular bed was always greater than in the center of the tumor. Tumors with neuroendocrine cell differentiation were characterized by the presence of a large (45-90 slice ends) and a very high density (91-180 slice ends) of the vascular bed.

Conclusion. No connection was found between the presence of tumor cell complexes in vessels and the features of the histological structure of lung cancer. There was a pronounced polymorphism of blood vessels in the tumor. Sinusoidal and capillary type vessels prevailed. In one case of squamous cell carcinoma, Ki-67 expression was detected in the vascular endothelium, proving the presence of proliferative activity. In lung cancer, functionally immature vessels without alkaline phosphatase activity in the endothelium prevail by 2 times. Most often there were cases with a high density of the vascular bed (57.1±7.6%) in the tumor. On the periphery, the density of the vascular bed was always greater than in the center of the tumor. Tumors with neuroendocrine cell differentiation were characterized by the presence of a large (45-90 slice ends) and a very high density (91-180 slice ends) of the vascular bed.

Key words. stroma, vessels, lung cancer, epithelial-mesenchymal transformation, immunohistochemistry.