

В группе АПХТ наиболее выраженные изменения внутриопухолевой микрососудистой плотности среди всех исследуемых нами групп, что выражалось в уменьшении почти в 2 раза по сравнению с контролем количества окрашенных антителами сосудов и составило для опухолей данной группы 4,1 сосуда в одно поле зрения (рис. 2 в, г). В этой группе определялись сосуды от 4,1 до 44,6 мкм, при этом средний диаметр определяемых сосудов возрос практически в 1,7 раза по сравнению с группой контроля до $9,2 \pm 0,7$ мкм. Возрастание среднего диаметра сосудов, вероятно, связано с тем, что в опухоли отсутствовали сосуды минимального диаметра, которые наблюдались в группе контроля.

Заключение

Таким образом, наиболее выраженное снижение внутрисосудистой плотности по сравнению с контрольной группой наблюдалось в раках молочных желез после неoadъювантной химиотерапии на аутосредах организма – крови и плазме.

В группах АГХТ и АПХТ, соответственно, в 1,5 и 1,9 по сравнению с группой контроля снижалось количество сосудов, определяемых в одном поле зрения, и составляло для опухолей группы АГХТ в среднем 5,2 капилляра на одно поле зрения, для опухолей группы АПХТ – 4,1 сосуда в одном поле зрения. Уменьшение числа микрососудов происходило за счет уменьшения экспрессии CD31 капилляров минималь-

ного диаметра, которые отсутствовали в контрольной группе.

В раковых опухолях молочных желез, которые подвергались неoadъювантной аутогемо- и аутоплазмохимиотерапии, наблюдалось уменьшение количества сосудов в одном поле зрения за счет уменьшения и исчезновения сосудов наименьшего диаметра. Данный феномен мы объясняем незрелостью сосудов, активно пролиферирующим эндотелием, необходимым для их роста. На этот камбиальный эндотелий, как и на опухолевую клетку, но в меньшей степени, воздействует химиопрепарат, вызывая его гибель.

В группах рака молочных желез с АГХТ и АПХТ-воздействием отмечено снижение ангиогенеза по сравнению с опухолями без лечения, что мы объясняем введением цитостатиков на аутосредах – аутокрови и аутоплазме.

Литература

1. Rakesh J.K. // Science. 2005. Vol. 307. № 5706. P. 58–62.
2. Rossler J. et al. // Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors. 2002. P. 5–17.
3. Moul J.W. // Eur. Urol. 1999. Vol. 35. P. 399–407.
4. Parums D.V. et al. // J. Clin. Pathol. 1990. Vol. 43. P. 752–757.
5. Weidner N. et al. // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 324. P. 1–8.
6. Horak E.R. et al. // Lancet. 1992. Vol. 340. P. 1120–1124.
7. Toi M. et al. // Breast Cancer Res. Treat. 1995. Vol. 36. P. 193–204.
8. Fox S.B. et al. // Cancer Res 1993. № 53. P. 4161–4166.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

2 ноября 2006 г.

УДК 616-003;615-032.7:612.1:616-006.81

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В МЕЛАНОМАХ КОЖИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ В РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЯХ

© 2006 г. Е.М. Непомнящая, В.В. Позднякова, М.А. Гусарева

The comparative morphologic study of skin melanomas under influence of neoadjuvant chemotherapy on autotmedia in various modifications revealed mostly pronounced pathomorphosis at paratumoural autoplasmochemotherapy combined with radiotherapy.

Современная химиолучевая терапия больных злокачественными новообразованиями основывается на достижениях клинической онкологии, молекулярной биологии, генетики и других смежных наук [1]. Индикаторами чувствительности любой опухоли к физическим и химическим факторам воздействия являются структурные и биологические изменения, которые объединены в понятие «патоморфоз» [2].

Под термином «патоморфоз» понимают стойкие существенные изменения картины болезни, происшедшие под влиянием различных факторов внешней среды.

В литературе последних лет уделяется внимание изучению апоптоза и рака [3, 4]. Обсуждается роль гена bcl-2 как ингибитора апоптоза [5, 6].

В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте на протяжении многих лет (1968–2006 гг.) были разработаны приоритетные методы неoadъювантной химиотерапии (эндолимфатическая химиотерапия, введение химиопрепаратов на аутосредах человека). Применение новых методов неoadъювантной химиотерапии для лечения злокачественных

опухолей различных локализаций потребовало детального морфологического исследования изменений, наступающих под действием неoadъювантной химиотерапии на естественных средах в различных модификациях [7, 8].

В литературе отмечается, что клиническая, а в ряде случаев и гистологическая диагностика, иногда бывает крайне трудной, так как симптоматика и морфологическое строение меланом чрезвычайно вариабельны. Меланомы характеризуются выраженным клеточным и структурным полиморфизмом.

Меланома кожи имеет многообразие форм клинического течения, что позволяет отнести ее к опухолям с неблагоприятным прогнозом. Морфологическая диагностика меланомы кожи и ее метастазов обусловлена нарастающей анаплазией опухолевых клеток и потерей специфических черт гистологической принадлежности.

Поэтому изучение морфологических особенностей, наступающих под действием различных неoadъювантных методов введения химиопрепаратов на аутосредах, на наш взгляд, является интересным.

В морфологическое исследование были включены больные меланомой кожи, которым осуществляли следующие виды лечения в неoadьювантном режиме:

1) эндолимфатическую химиотерапию в сочетании с лучевой терапией;

2) аутогемохимиотерапию в сочетании с лучевой терапией;

3) паратуморальную химиотерапию на аутоплазме в сочетании с лучевой терапией.

Во всех группах исследования изучали гистологический тип меланомы, уровень инвазии по Clark и

толщину опухоли по Breslow. Полученные данные отражены в табл. 1–3.

Распределение больных в зависимости от гистотипа меланомы отражено в табл. 1. Эпителиоидноклеточный тип меланомы был у 51,6 % больных в основной группе и 42,6 – в контрольной; веретенноклеточный тип меланомы был обнаружен у 15,6 % пациентов основной группы и 17,8 – контрольной. Невусоподобный тип составил 11,1 % в основной и 31,8 – в контрольной группах, смешанно-клеточный – в 21,8 случаев в основной, 25,7 % – в контрольной.

Таблица 1

Гистологический тип меланомы кожи больных основной и контрольной групп, абс. ч. (%)

Гистотип	Основная группа					Контрольная группа
	ЭЛХТ	АГХТ	ПАПХТ	АГХТ + ПАПХТ	Всего	Операция + лучи
Эпителиоидный	66 (53,2)	25 (43,9)	39 (57,4)	19 (47,5)	149 (51,6)	43 (42,6)
Веретенноклеточный	27 (21,8)	10 (17,5)	4 (5,9)	4 (10)	45 (15,6)	18 (17,8)
Невусоподобный	12 (9,7)	7 (12,3)	8 (11,8)	5 (12,5)	32 (11,1)	14 (31,8)
Смешанно-клеточный	19 (15,3)	15 (26,3)	17 (25)	12 (30)	63 (21,8)	26 (25,7)
Итого	124 (100)	57 (100)	68 (100)	40 (100)	289 (100)	101 (100)

Характер роста опухоли и размеры отражены в табл. 2.

В основной группе 40,5 % больных имели радиальную фазу роста, а 59,5 – вертикальную. В контрольной – 47,5 % больных с вертикальной и 52,5 – с радиальной.

Результаты исследования и распределение больных по стадиям представлены в табл. 3. III уровень инвазии по Clark, к которому относилось 19 % больных основной и 30,7 – контрольной группы, представляет собой истинную опухоль, которая характеризуется переходом в фазу вертикального роста, полностью заполняет и растягивает сосочковый слой дермы, образуя узел. IV уровень инвазии – распространение клеток опухоли между пучками коллагена в ретику-

лярном слое дермы являлся самым многочисленным – 37,4 % больных основной и 44,6 контрольной группы относились ко II стадии заболевания. 30,8 % больных основной и 14,9 % контрольной группы имели V уровень – инвазию в подкожную клетчатку.

В случае несоответствия толщины опухоли и уровня инвазии pT категория определялась по наименее благоприятному критерию [9].

Под действием неoadьювантной эндолимфатической терапии в сочетании с лучевой терапией во всех наблюдениях злокачественных меланом в фазе радиального роста в соединительной ткани под эпидермисом обнаруживалась лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация, более выраженная при наличии опухолевых клеток в дерме.

Таблица 2

Характер роста, размеры, изъязвления меланомы кожи, абс. ч. (%)

Признаки	Основная группа					Контрольная группа
	ЭЛХТ	АГХТ	ПАПХТ	АГХТ + ПАПХТ	Всего	Операция + лучи
<i>Изъязвление</i>						
Наличие	57 (46)	31 (54,4)	40 (58,8)	27 (67,5)	155 (53,6)*	39 (38,6)*
Отсутствие	67 (54)	26 (45,6)	28 (41,2)	13 (32,5)	134 (46,4)*	62 (61,4)*
Итого	124 (100)	57 (100)	68 (100)	40 (100)	289 (100)	101 (100)
<i>Горизонтальные размеры первичной опухоли</i>						
До 1 см	32 (25,8)	10 (17,5)	9 (13,2)	7 (17,5)	58 (20,1)	30 (29,7)
От 1 до 2 см	26 (20,9)	19 (33,3)	29 (42,6)	12 (30)	86 (29,8)	34 (33,7)
От 2 до 5 см	41 (33,1)	16 (28,1)	23 (33,8)	15 (37,5)	95 (32,9)	30 (29,7)
Более 5 см	25 (20,2)	12 (21,1)	7 (10,3)	6 (15)	50 (17,3)*	7 (6,9)*
Итого	124 (100)	57 (100)	68 (100)	40 (100)	289 (100)	101 (100)
<i>Фазы роста</i>						
Радиальная (неузловой тип)	50 (40,3)	22 (38,6)	27 (39,7)	18 (45)	117 (40,5)	53 (52,5)
Вертикальная (узловой тип)	74 (59,7)	35 (61,4)	41 (60,3)	22 (55)	172 (59,5)	48 (47,5)
Итого	124 (100)	57 (100)	68 (100)	40 (100)	289 (100)	101 (100)

Примечание. * – достоверно между основной и контрольной группами ($P < 0,05$).

Таблица 3

Толщина, уровень инвазии и стадирование меланом кожи в основной и контрольной группах, абс. ч. (%)

Критерии		Стадия процесса	Основная группа					Контрольная группа
Толщина опухоли по Breslow, мм	Уровень инвазии по Clark		ЭЛХТ	АГХТ	ПАПХТ	АГХТ + ПАПХТ	Всего	Операция + лучи
< 0,75 до 1,5	II–III	I стадия (pT ₁₋₂ N ₀ M ₀)	6 (4,8)	13 (22,8)	26 (38,2)	10 (25)	55 (19)	31 (30,7)
1,51–4,0	IV	II стадия (pT ₃₋₄ N ₀ M ₀)	54 (43,5)	12 (21,1)	25 (36,8)	17 (42,5)	108 (37,4)	45 (44,6)
> 4,0	V	III стадия (pT ₄ -N ₀ M ₀)	44 (35,5)	20 (35,1)	17 (25)	8 (20)	89 (30,8)	15 (14,9)
> 4,0	V	III стадия (pT _{любая} N ₁₋₂ M ₀)	20 (16,1)	12 (21,1)	0	5 (12,5)	37 (12,8)	10 (9,9)
Итого			124 (100)	57 (100)	68 (100)	40 (100)	289 (100)	101 (100)

В меланоцитах отмечался полиморфизм и атипия, обилие митозов, явления апоптоза опухолевых клеток.

Клеточный состав был представлен эпителиоподобными, невусоподобными меланоцитами и смешанно-клеточным вариантом.

В эпителиоидноклеточных меланомах определялись мелкие, средние и крупные клетки округлой, овальной, полигональной формы. Имелись гигантские одно- и многоядерные клетки, образующие различной величины и формы очаги, строящие альвеолярные структуры или растущие пластом. Ядра были различной формы, хроматин с единичными или множественными глыбками, отмечались патологические митозы, цитоплазма – эозинофильна.

Во многих эпителиоподобных клетках меланомы меланин располагался внутри- и внеклеточно, занимая иногда всю цитоплазму.

Невусоподобные клетки напоминали обычные невусы. Они были небольших размеров, с темным ядром округлой формы, занимавшим почти всю цитоплазму. Содержание меланина в них было незначительным.

Под действием проводимой *неоадьювантной эндолимфатической полихимиотерапии (ЭПХТ) и лучевой терапии* в паренхиматозном компоненте опухоли происходили нерезко выраженные некробиотические и дистрофические процессы, которые можно было оценить в 2–3 балла по десятибалльной схеме. Меланоциты округлялись, цитоплазма их в наблюдениях меланомы из эпителиоподобных клеток вакуолизировалась, иногда становилась пикнотичной. Ядра некоторых клеток также подвергались изменениям в виде сморщивания или распада.

В смешанно-клеточных меланомах присутствовали все типы клеток или некоторые из них. В большинстве наблюдений преобладающими были эпителио- и невусоподобные клетки.

На границе опухоли с подлежащей тканью отмечалась лимфоцитарная инфильтрация различной степени выраженности. Кроме того, лимфоцитарная инфильтрация имела и на границе эпидермиса и дермы, также различной степени выраженности.

Таким образом, под действием эндолимфатической химиотерапии в сочетании с лучевой терапией отмечен патоморфоз меланом преимущественно II степени.

Под действием *неоадьювантной аутогемохимиотерапии в сочетании с лучевой терапией* в меланомах наблюдался комплекс морфологических изменений, складывавшихся из некробиотических и дистрофических процессов, очагов фиброза, снижении митотической активности.

Дистрофические и некробиотические изменения заключались в кариолизисе, кариопикнозе, цитолизисе. В некоторых наблюдениях имелись явления апоптоза меланоцитов. Нарастание десмопластической реакции выражалось в отграничении опухолевого инфильтрата, коллагенизации стромального компонента. Меланоциты в некоторых наблюдениях располагались группами и поодиночке среди плотной волокнистой соединительной ткани. Данные изменения мы расценивали как терапевтический патоморфоз [10].

Степень выраженности патоморфоза опухоли была различной в каждом наблюдении и отражала особенности строения меланомы.

Под действием проводимой неоадьювантной аутогемохимиотерапии в меланомах кожи наступали изменения, преимущественно характерные для патоморфоза II степени и соответствующие клиническому эффекту.

Под действием *паратуморальной химиотерапии на аутоплазме в сочетании с лучевой терапией* были также выявлены признаки патоморфоза опухоли.

В клетках опухоли отчетливо определялся кариопикноз, кариорексис и кариолизис. Цитоплазма была вакуолизирована, ядро смещалось к периферии. Наблюдался отек меланоцитов и межклеточного вещества (рис. 1, 2).

В опухолях на границе с подлежащей тканью отчетливо выявлялась десмопластическая реакция, выражавшаяся в развитии плотной волокнистой соединительной ткани (рис. 3).

Под действием неоадьювантной аутоплазмохимиотерапии определялись выраженные признаки патоморфоза опухоли, заключавшиеся в кариопикнозе, кариорексисе и кариолизисе в меланоцитах. Опухолевые очаги ограничивались пластами фиброзной ткани. В опухолях отмечались поля гибнущих меланоцитов с сохранением меланина, располагавшегося как внутри меланоцитов, так и внеклеточно в виде свободно лежащих глыбок. Имели место образования, напоминавшие гранулемоподобные структуры с наличием гигантских многоядерных клеток типа инородных тел. Эти клетки располагались вокруг меланоцитов.

На границе опухоли и дермы отмечалась лимфоцитарная инфильтрация различной степени выраженности.

В меланомах ответная реакция организма на опухолевый процесс представлена преимущественно лимфоцитами. Опухоли с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией имеют лучший прогноз. W.H. Clark и соавт. [11] ввели термин TILS (лимфоциты, инфильт-

рирующие опухоль), чтобы учесть наличие лимфоцитов, фактически проникающих между клетками опухоли, что особенно важно при вертикальной стадии роста опухоли. TILs является наиболее важным прогностическим фактором. Меланомы с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией имеют более благоприятный прогноз. Отсутствие иммунного ответа в опухолях толщиной 3,65 мм и более служит отрицательным прогностическим фактором в отношении выживания больных и положительным – в отношении развития гематогенных метастазов [12].

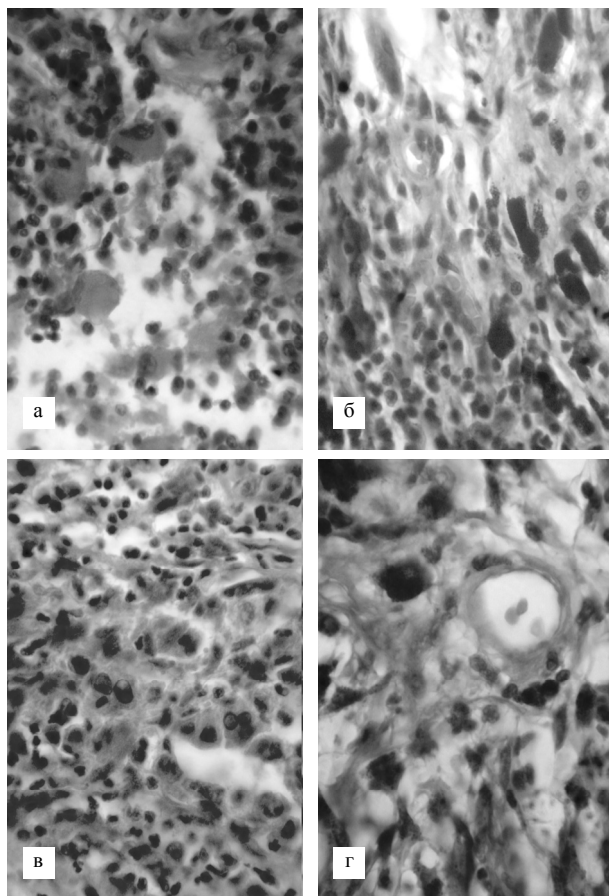


Рис. 1. Морфологические изменения в меланомах кожи под действием паратуморальной аутоплазмохимиотерапии: а–г – в клетках опухоли: кариорексис, кариолизис; отек межклеточного вещества. Вокруг меланоцитов – незначительная лимфоцитарная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

В опухолях под действием неoadъювантной паратуморальной аутоплазмохимиотерапии и лучевой терапии изменения были наиболее выраженными по сравнению с двумя другими группами (эндолимфатической и аутогемохимиотерапией).

В сравнительном аспекте при различных видах неoadъювантной терапии в меланомах кожи были изучены митотическая активность и лимфоцитарная инфильтрация (табл. 4, 5).

Из табл. 4 видно, что под действием паратуморальной аутоплазмохимиотерапии в сочетании с лучевой терапией произошло резкое снижение митотической активности (в 10 раз) по сравнению с ЭПХТ с лучевой терапией. Отмечено, что степень выраженности лимфоцитарной инфильтрации с максимальными значениями достигла в группе паратуморальной аутоплазмохимиотерапии (табл. 5).

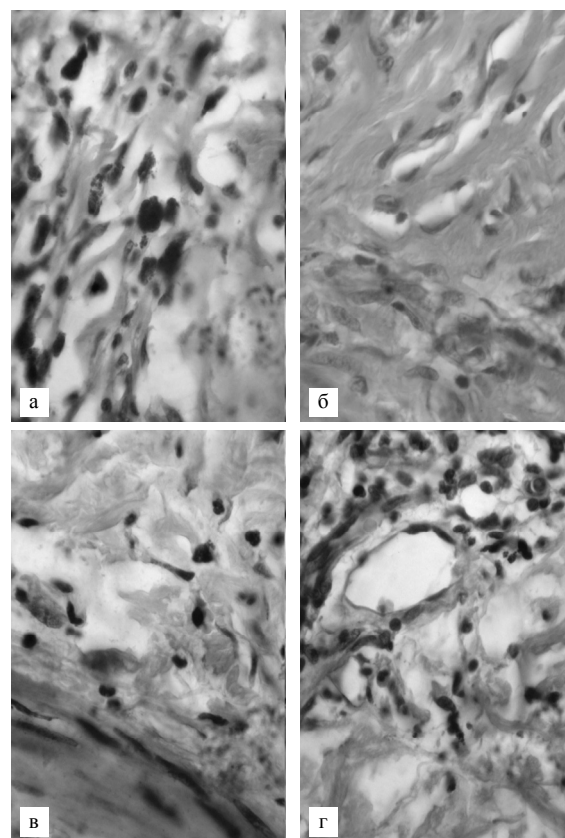


Рис. 2. Десмопластическая реакция в меланоме кожи под действием паратуморальной АПХТ. а–г – очаги фиброза в опухоли и на границе опухоли с подлежащей тканью; окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

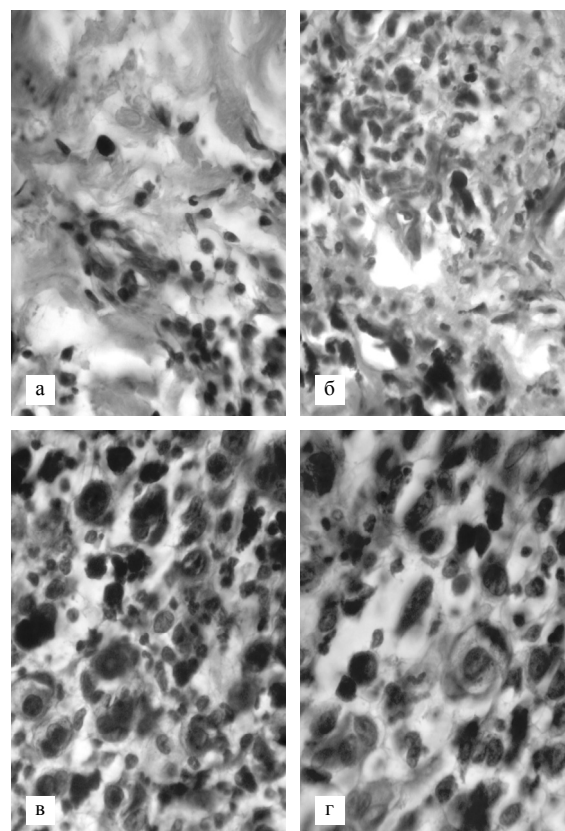


Рис. 3. Изменения в меланоцитах под действием паратуморальной аутоплазмохимиотерапии: а, б – незначительная лимфоцитарная инфильтрация вокруг меланоцитов; в, г – кариорексис, кариолизис, цитоллиз, отек цитоплазмы и межклеточный отек; а–г – окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

Таблица 4

Сравнительная характеристика митотической активности в меланомах кожи под действием неоадьювантной химиотерапии

Вид терапии	Митотическая активность, %
ЭПХТ+лучевая	1,1±0,6
АГХТ+лучевая	1,75±1
Паратуморальная АПХТ+лучевая	0,1±0,01

Таблица 5

Лимфоцитарная инфильтрация в меланомах кожи под действием неоадьювантной химиотерапии

Вид терапии	Лимфоцитарная инфильтрация
ЭПХТ+лучевая	0 – 10 %; 1 – 20; 2 – 10; 3 – 60 %
АГХТ+лучевая	0 – 29,2 %; 1 – 14,6; 2 – 7,5; 3 – 19,5; 4 – 29,2 %
Паратуморальная АПХТ + лучевая	0 – 11,1 %; 1 – 11,1; 2 – 44,4; 3 – 33,4 %

Проведенное сравнительное морфологическое изучение меланом кожи под действием неоадьювантной химиотерапии на аутосредах в различных модификациях выявило признаки патоморфоза, наиболее выраженные – в группе с паратуморальной аутоплазмохимиотерапии в сочетании с лучевой.

Полученные нами данные согласуются с работами других авторов [13], занимающихся проблемой терапевтического патоморфоза злокачественных опухолей.

Литература

1. Якубовская Р.И. // Рос. онкол. журн. 2000. № 6. С. 42–50.
2. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. М., 1977.
3. Белишук Н.Н., Северин С.Е. // Арх. патол. 2001. Т. 63. № 1. С. 51–60.
4. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М., 2001.
5. Белишук Н.Н., Белецкий И.П. Введение в молекулярную медицину. М., 2004.
6. Аничков Н.М. // Ученые записки СПб. ГМУ им. акад. И.П. Павлова. 1999. Т. VI. № 4. С. 31–40.
7. Непомнящая Е.М., Моисеенко Т.И. // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. 2004. № 1. С. 92–97.
8. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В. // Успехи биотерапии в онкологии. Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты. Ростов н/Д, 2004. Вып. 2. С. 159–166.
9. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2000.
10. Непомнящая Е.М. Сравнительная характеристика патоморфоза опухолей под действием неоадьювантной химиотерапии на естественных средах в различных модификациях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2002.
11. Clark W.H. et al. // J. Nation. Inst. 1989. Vol. 81. P. 1893–1904.
12. Day C.L. et al. // Ibid. 1982. Vol. 195. P. 44–49.
13. Галахнин К.А. и др. // Украинский химиотерапевтический журн. 2000. № 4. С. 8–12.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

2 ноября 2006 г.

УДК 618.14-00.6.3.04-091

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ САРКОМ ТЕЛА МАТКИ

© 2006 г. Г.А. Неродо, Е.М. Непомнящая, Н.В. Черникова

Under influence of neoadjuvant autochemotherapy there occur changes in sarcomas of uterus corresponding to the I–II stages of therapeutic pathomorphosis.

Несмотря на значительные успехи в изучении злокачественных новообразований гениталий, проблема диагностики и лечения сарком тела матки по-прежнему остается нерешенной. Отчасти это обусловлено редкостью данного заболевания: саркомы матки составляют менее 1 % от всех опухолей гениталий, в то время как на долю рака тела матки приходится 18–20 % [1].

Саркомы отличаются чрезвычайно злокачественным течением и плохим прогнозом, пятилетняя выживаемость больных составляет до 30 % [2], а по данным Н.И. Лазаревой [3–5], не превышает 19,8 %. До 90 % летальных исходов по отношению к общему числу умерших приходится на первые 2 года [6].

К группе сарком относят несколько больших групп злокачественных опухолей, являющихся производными гетерологических эмбриональных зачатков, соединительнотканной и мышечной ткани. Исходным материалом может быть строма слизистой оболочки, элементы сосудов. Более 95 % сарком представлено 3 группами: лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома, гетерологическая мезодермальная смешанная опухоль.

Методика лечения сарком матки в разные годы была различной. Основным методом лечения является оперативный, однако неудовлетворительные результаты лечения свидетельствуют о неадекватном применении у больных саркомами только хирургического лечения. В связи с этим актуальным является вопрос выбора оптимального сочетания различных системных воздействий (химиотерапии и/или лучевой терапии). В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте разработанный в 1982 г. акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко нетрадиционный метод введения химиопрепаратов, а именно аутогемохимиотерапия (АГХТ), был впервые использован в комплексном лечении больных саркомой матки. Для подтверждения эффективности метода АГХТ было использовано множество диагностических критериев. Особенно важным для нас было выявить и изучить терапевтический патоморфоз в опухоли под действием неоадьювантной аутогемохимиотерапии.

Нами исследовано состояние 24 больных, диагноз которым был поставлен на этапе обследования, в связи с чем в комплексном лечении применялась неоадьювантная аутогемохимиотерапия, затем проводились опера-