
МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Сибирское отделение РАМН

Томский научный центр

ГУ НИИ онкологии

РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ»

г. ТОМСК, 10–12 ОКТЯБРЯ 2006 г.

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОПРОТЕИНА HER-2/neu НА ПОВЕРХНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ L-ТИРОКСИНОМ

А.А. Абдувалиев

Институт биохимии Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент

Одним из регуляторных белков, отвечающих за пролиферацию клеток, является HER2/neu (C-erbB-2). Активация HER2/neu вызывает внутриклеточные сигнальные изменения, которые являются критическими для роста, дифференцировки и выживания клеток (Klapper L.N. et al., 2000). В последние годы проводятся исследования, результаты которых позволяют утверждать, что влияние L-тироксина (T_4) или препаратов на его основе на различные метаболические процессы, протекающие в органах и тканях организма, может приводить к индуцированию апоптоза и снижению пролиферативной активности в клетках различных типов. Это касается как нетрансформированных клеток, таких как клетки молочной железы (Varas S.M. et al., 2002), бета-клетки поджелудочной железы (Jorns A. et al., 2002), так и злокачественно пролиферирующих клеток, в частности рака молочной железы (Funahashi H. et al., 1999) и кожных лимфом (Lowe M.N., Plosker G.L., 2000). Исходя из того, что экспрессирование онкопротеина HER-2/neu на поверхности клеток молочной железы является признаком возможной их злокачественной трансформации, а также с учетом возможности расширения клинического применения T_4 в терапии рака молочной железы, нами была поставлена цель исследования количественных показателей нахождения рецепторов HER2/neu на мембранах опухолевых клеток молочной железы при воздействии различных доз T_4 в эксперименте *in vitro*.

Материал и методы. При проведении исследований использовался операционный материал больных, оперированных по поводу опухолей молочной железы при гинекомастии (2 больных). Воздействие T_4 проводили на одноклеточную взвесь клеток опухоли *in vitro*, содержащую 16×10^6 клеток в среде 199 на каждую дозу препарата, время инкубации 24 ч при 37°C в присутствии 5 % CO_2 . Кон-

тролем служил опыт без воздействия T_4 . Определение рецепторов HER2/neu проводили с помощью коммерческого набора HercepTest фирмы DAKO (Дания). Расчет H-баллов проводили по формуле: $H = (3 \% \text{ сильно окрашенных клеток}) + (2 \% \text{ умеренно окрашенных клеток}) + (1 \% \text{ слабо окрашенных клеток})$.

Результаты. Мы исследовали количественные характеристики нахождения рецепторов HER2/neu на плазматической мембране опухолевых клеток молочной железы при воздействии T_4 *in vitro* в дозах 10^{-4} М, 10^{-6} М и 10^{-8} М. Воздействие T_4 во всех концентрациях привело к уменьшению количества рецепторов HER2/neu на мембранах клеток молочной железы в среднем на 27,25 % ($p < 0,001$).

В случае изучения биологических эффектов T_4 , мониторинг изменения представительства HER2/neu на мембране клеток молочной железы может помочь раскрыть механизм ингибирования пролиферативной активности этой ткани. Столь значительные изменения в экспрессировании HER-2/neu на поверхности опухолевых клеток молочной железы при воздействии T_4 могут быть связаны с ингибированием T_4 пролиферативной активности исследуемых клеток посредством сигнального управления от T_4 -опосредованных рецепторов. В свою очередь, следует предположить, что подобные процессы затрагивают и генетический аппарат клетки, что приводит к изменению экспрессии определенных генов, в частности отвечающих за митотическую активность, например HER2/neu.

Заключение. T_4 способен снижать экспрессирование онкопротеина HER2/neu в опухолевых клетках, что уменьшает агрессивность течения канцерогенеза и может увеличить положительные исходы лечения опухолей молочной железы при гинекомастии в случае использования T_4 в комплексной терапии этого заболевания.

РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ В ЦИТОЗОЛЬНОЙ ФРАКЦИИ БИОПТАТОВ ИЗ ОЧАГОВ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ЖЕНЩИН

А.Д. Алиев, Л.Т. Лякина, В.Г. Дегтярь, А.В. Васильев, А.В. Михайловский

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Азербайджанский государственный медицинский университет, г. Баку

Особенностью красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта является возможность опухолевой трансформации очагов поражения. При этом этиология и патогенез этого дерматоза не известны. По данным клинических наблюдений, поражение слизистой оболочки полости рта КПЛ выявляется в 62–67 % у женщин в возрасте 40–60 лет, что дает основание рассматривать КПЛ слизистой оболочки полости рта как особую форму заболевания, развивающуюся преимущественно у женщин во время климактерического периода и в постменопаузе. В литературе представлены единичные работы о состоянии обмена половых стероидных гормонов и оценке чувствительности клеток слизистой оболочки полости рта при КПЛ к половым стероидам.

Цель исследования – анализ частоты выявления и уровней рецепторов эстрогенов (РЭ) в цитозольной фракции очагов поражения КПЛ слизистой оболочки полости рта у женщин.

Материал и методы. Обследовали 50 женщин, больных КПЛ слизистой оболочки полости рта, в возрасте 36–73 лет. Длительность анамнеза заболевания составила от нескольких мес до 14 лет. Преобладающее число (76 %) больных были в постменопаузе. У больных были следующие клинические формы КПЛ: типичная (11), экссудативно-гиперемическая (12), буллезная (4), атипичная (3), эрозивно-язвенная (2), гиперкератотическая (4), инфильтративная (14). Для определения РЭ биоптаты брали из очагов поражения слизистой оболочки полости рта КПЛ. Контролем служили биоптаты слизистой оболочки полости рта, взятые у 25 практически здоровых женщин в возрасте 37–74 лет. В контрольной группе 10 женщин были в репродуктивном периоде, 15 – в постменопаузе. Содержание РЭ определяли по связывающей способности белков-рецепторов по отношению к $[^3\text{H}]\text{Э}_2$ в цитозольной фракции биоптатов тканей. Для определения использовали метод, основанный на осаждении РЭ сульфатом протамина в цитоплазме. Образцы биоптатов тканей со слизистой оболочки полости рта получали под местной анестезией 2 % раствором новокаина. Ткань замораживали в жидком азоте и хранили до определения РЭ при -70°C . Масса образцов ткани для определения РЭ составляла 35–55 мг. Содержание РЭ рассчитывали по величине специфического связы-

вания соответствующего радиоактивного лиганда с учетом его удельной радиоактивности, коэффициента эффективности счета (объема отобранной жидкости при определении РЭ) и выражали в фемтомольх связанного $[^3\text{H}]$ -стероида 1,0 мг общего цитозольного белка в пробе. Белок определяли по методу Лоури.

Результаты и обсуждение. В контрольной группе у 15 из 25 женщин были выявлены РЭ в биоптатах нормальной слизистой оболочки полости рта, что составило 60 %. При этом уровень РЭ колебался от 10,0 до 19,4 фмоль/мг белка и в среднем составил $13,0 \pm 2,3$ фмоль/мг белка. У больных КПЛ слизистой оболочки полости рта РЭ выявлены в 47 образцах, взятых с очага поражения, что составило 94 %. При этом уровень РЭ колебался от 25 до 45 фмоль/мг белка и равнялся в среднем $32,6 \pm 4,9$ фмоль/мг белка. При сравнении средних уровней РЭ в биоптатах с очагов поражения КПЛ слизистой оболочки полости рта и образцах ткани нормальной слизистой у практически здоровых женщин (группа контроля) отмечалось, что в группе контроля уровень РЭ был достоверно ниже ($13,0 \pm 2,3$ фмоль/мг белка), чем у больных КПЛ ($32,6 \pm 4,9$ фмоль/мг белка, $p < 0,05$). Следует отметить, что концентрация РЭ не изменялась с возрастом в слизистой полости рта здоровых женщин, она была практически одинаковой во всех возрастных периодах: 41–50 лет – $15,0 \pm 2,1$ фмоль/мг белка; 51–60 лет – $14,2 \pm 1,4$ фмоль/мг белка; старше 60 лет – $13,4 \pm 2,0$ фмоль/мг белка. В то же время концентрация РЭ в очагах поражения имела тенденцию к увеличению с возрастом у больных КПЛ слизистой оболочки полости рта: 41–50 лет – $17,9 \pm 2,4$ фмоль/мг белка; 51–60 лет – $32,4 \pm 4,2$ фмоль/мг белка; старше 60 лет – $34,0 \pm 10,5$ фмоль/мг белка. Не выявлено различий в показателях РЭ в слизистой у практически здоровых женщин репродуктивного периода ($14,0 \pm 2,3$ фмоль/мг белка) и в постменопаузе ($12,3 \pm 2,2$ фмоль/мг белка). У женщин с КПЛ слизистой оболочки полости рта в репродуктивном периоде средний уровень РЭ составил $26,3 \pm 4,2$ фмоль/мг белка и был недостоверно ниже, чем у больных в постменопаузе ($34,5 \pm 5,3$ фмоль/мг белка). Таким образом, у женщин, больных КПЛ, уровень РЭ с возрастом имел тенденцию к повышению. Проведен анализ частоты выявления и уровней РЭ в очагах поражения в группе пациенток с КПЛ

слизистой оболочки полости рта с учетом клинической формы заболевания. Сравнительный анализ уровней РЭ в очагах поражения у больных КПЛ слизистой оболочки полости рта выявил их повышение при тяжело протекающих клинических формах болезни – эрозивно-язвенной, гиперкератотической и инфильтративной. Кроме того, анализ уровней РЭ в зависимости от длительности анамнеза заболевания показал, что повышение их концентраций имело место у пациенток с более длительным периодом болезни. Так, при длительности заболевания до 5 лет значения РЭ были равны $20,2 \pm 6,8$ фмоль/мг белка; от 5 до 10 лет – $32,6 \pm 4,8$ фмоль/мг белка; более 10 лет – $39,7 \pm 7,7$ фмоль/мг белка.

Таким образом, представленные результаты исследования указывают на то, что у женщин, больных КПЛ слизистой оболочки полости рта, в очагах поражения очень часто выявляются РЭ, а их уровни значительно выше, чем в нормальной слизистой. Кроме того, концентрация РЭ повышается при более тяжелых клинических формах КПЛ и при увеличении длительности анамнеза болезни. Представленные данные убедительно доказывают, что очаги поражения слизистой полости рта КПЛ являются эстрогензависимыми. Поэтому использование в терапии женщин, больных КПЛ слизистой оболочки полости рта, эстрогенных препаратов может иметь положительный лечебный эффект у определенной категории пациенток.

ОБ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ И ЦИТОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.А. Аргунов, А.С. Труфанов, К.С. Лоскутова, М.С. Афанасьева,
А.К. Иванова

*Якутский научный центр РАМН и Правительства Республики Саха (Якутия)
Республиканская больница № 1, г. Якутск*

Экспресс-биопсия и цитологическое исследование мазков-отпечатков являются высокоинформативными методами диагностики заболеваний щитовидной железы, дополняющими друг друга и определяющими тактику хирурга и объем оперативного вмешательства. Нами проведен сравнительный анализ результатов интраоперационного цитологического и гистологического исследования с окончательным гистологическим заключением у 800 больных, оперированных в Республиканской больнице № 1 МЗ Республики Саха (Якутия) по поводу различных заболеваний щитовидной железы.

Патология щитовидной железы была представлена узловым коллоидным зобом в 53,7 % случаев, аденомой – в 23,1 %, диффузным токсическим зобом – в 7,7 %, тиреоидитом – в 7,1 % и раком – в 8,2 % случаев, при этом папиллярный рак составил 68,1 %, фолликулярный – 22,6 %, другие формы рака щитовидной железы – 9,3 %. Результаты цитологического исследования совпали с гистологическими заключениями при узловом зобе в 92,3 % случаев, при аденоме – в 78,4 %, при тиреоидите – в 71,0 % и в 66,6 % случаев при раке щитовидной железы. Цитологическая и гистоло-

гическая диагностика злокачественных новообразований щитовидной железы является наиболее сложной, о чем свидетельствует высокая частота расхождений цитологических и интраоперационных экспресс-биопсий с заключительным гистологическим диагнозом при данной патологии, и особенно при фолликулярном раке. Так, при интраоперационном исследовании папиллярный рак не был верифицирован в 5 % случаев, а фолликулярный рак – в 20 % случаев. В ряде случаев внутриадерные изменения, видимые только при цитологическом исследовании, позволили диагностировать рак щитовидной железы. Трудности интраоперационного гистологического исследования касаются диагностики «маленьких» раков щитовидной железы. Так, при экспресс-биопсии в 14 % случаев не была выявлена микрокарцинома, что обусловлено ограниченным количеством исследуемого материала.

Таким образом, несмотря на ошибки и трудности, экспресс-биопсия щитовидной железы и цитологическое исследование мазков-отпечатков являются надежными и дополняющими друг друга методами, позволяющими хирургам в ходе операции определять тактику и объем оперативного вмешательства.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В. А. Аргунов, А. С. Труфанов, В. Б. Фарафонов, К. С. Лоскутова,
Н. Н. Горохова, Т. Н. Колесникова, А. З. Шведова, Н. М. Семенов**

*Якутский научный центр РАМН и Правительства Республики Саха (Якутия)
Республиканская больница № 1, г. Якутск*

За последние десятилетия XX века наблюдается увеличение заболеваемости раком щитовидной железы, особенно в индустриально развитых странах, что связано с воздействием токсических продуктов промышленности и в первую очередь с радиационным воздействием. С 1974 по 1987 г. на территории Республики Саха (Якутия) различными союзными ведомствами в рамках использования атомной энергии в мирных целях было произведено 12 подземных ядерных взрывов, два из них, произведенные в 1974 и 1978 гг., были признаны аварийными. Примечателен тот факт, что большинство радиоиндуцированных раков щитовидной железы относится к одной гистологической форме – папиллярному раку, который наиболее часто встречается в регионах, не эндемичных по зобу. В то же время в эндемичных регионах наиболее часто встречается фолликулярный рак щитовидной железы.

Целью исследования явилось изучение распространенности и гистологической структуры раков щитовидной железы в различных районах Якутии с учетом радиационной обстановки.

За период с 1989 по 1999 г. выявлено 292 случая рака щитовидной железы, что составило 12–15 % всей тиреоидной патологии. Гистологические формы раков щитовидной железы распределились следующим образом: папиллярный рак – 57,9 % случаев, фолликулярный рак – 38,9 %, медуллярный рак – 2,1 % и анапластический рак – 1,1 %. Следует отметить, что у лиц из экологически неблагоприятных районов республики наиболее часто встречался папиллярный рак.

Папиллярный рак щитовидной железы является самой частой разновидностью раков щитовидной железы (57,9 %). Среди заболевших преобладали женщины (в 2–3 раза); средний возраст больных – 40 лет. Характерна высокая частота регионарного метастазирования (до 50 %), отдаленные метастазы встречались значительно реже (3–4 %). Метастазы обычно дублировали структуру первичного поражения. Изредка метастатические очаги были кистозно изменены, опухолевые клетки выглядели доброкачественными и при отсутствии структур лимфатического узла могли приниматься за эктопию ткани щитовидной железы. Гистоло-

гическая интерпретация папиллярного рака усложняется наличием различных её гистологических вариантов: обычного, фолликулярного, солидно-трабекулярного, диффузно склерозирующего. До сих пор является спорным существование кистозного (цистпапиллярного) варианта рака. В подавляющем большинстве случаев папиллярного рака нами был выявлен обычный его вариант, на втором месте был фолликулярный вариант. Обычный вариант папиллярной карциномы не вызывал затруднений в постановке диагноза. Всегда имелись сосочковые структуры, соответствующие определенному критерию: фиброзно-сосудистые сосочковые образования, покрытые одним или несколькими рядами призматического, реже кубического эпителия, клетки которых наслаиваются друг на друга, придавая вид ворсинчатости. Изменения в ядрах являются решающими в постановке диагноза. Ядра опухолевых клеток овальной формы, «оптически чистые» из-за своеобразного распределения хроматина, с глубокими бороздками вследствие складок в ядерной мембране, могут приобретать вид «осколков толченого стекла». Митозы редки, ядрышки выражены плохо. Одной из характеристик папиллярного рака является склонность поражать прилежащую паренхиму щитовидной железы. Этот феномен не влияет на прогноз. К инвазии следует относить рост опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, в мышечную, жировую ткань, в гортань и трахею. Реактивный фиброз стромы является другой характерной чертой папиллярного рака. Псаммомные тельца (мелкие слоистые кальцификаты) имеют существенное значение для диагностики папиллярных карцином. Псаммомные тельца при папиллярных раках обычно обнаруживались в строме, тогда как в гиперпластических узлах они почти всегда локализовались в пределах фолликулов.

Таким образом, проблема рака щитовидной железы в эндемичной по зобу Якутии остается актуальной в связи с высокой распространенностью и значительной частотой метастазирования. Анализ гистологической структуры карциномы щитовидной железы выявил преобладание обычного варианта папиллярного рака.

УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ПЕРСТНЕВИДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ЖЕЛУДКА В ОБЩЕЙ СТРУКТУРЕ
ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ РАКА ЖЕЛУДКА ПО МАТЕРИАЛАМ БИОПСИЙ ОТДЕЛЕНИЯ
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ТООД ЗА 1994–2004 гг.

А.П. Барышников, А.В. Симонов

Тюменский областной онкологический диспансер

Рак желудка – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей человека. В РФ стоит на четвертом месте по частоте. Частота заболеваемости повышается с возрастом, практически не встречается до 20-летнего возраста. Мужчины болеют в 2–2,5 раза чаще женщин, разница повышается с возрастом. Снижение заболеваемости, отмечаемое повсеместно в последние десятилетия, объясняется изменением характера питания, улучшением качества хранения пищевых продуктов, широким применением холодильников. Тем не менее данное злокачественное новообразование приводит ежегодно к гибели около полу-миллиона людей. Гистологическое строение рака желудка отмечается большим разнообразием вариантов, нередко участки различного строения могут обнаруживаться в пределах одной опухоли. Это объясняется сложностью строения слизистой оболочки желудка, способностью ее элементов дифференцироваться в различные морфологические и функциональные клетки. В опухоли эти варианты дифференцировки реализуются хаотично. Разнообразие морфологических проявлений рака желудка выражается в обилии его классификаций. В последних классификациях отмечается уменьшение числа гистологических форм, выделение наиболее важных клинических и прогностических признаков опухоли. Трудной задачей является установление морфологического диагноза рака желудка по материалам, полученным при фиброгастробиопсии. Диагноз ставится только при наличии достоверных признаков, в сомнительных случаях требуется проведение повторных биопсий. Увеличение количества биопсий повышает точность диагноза. Так, при одной биопсии диагноз рака устанавливается в 70 %, при взятии 4 биопсий – в 95 %, 7 – в 98,8 % случаев (Graham et al., 1982).

Перстневидно-клеточный рак, имеющий характерное морфологическое строение, относится к диффузному типу рака желудка. В последние годы относительное количество случаев перстневидно-клеточного рака несколько

увеличилось параллельно со снижением частоты аденокарцином кишечного типа. Перстневидно-клеточный рак желудка характеризуется определенными клиническими и морфологическими особенностями, отличаясь своеобразным возрастным распределением (половина пациентов в возрасте до 50 лет), превалированием «язвенного» анамнеза, преобладанием уплощенно-язвенных форм, нечеткостью границ и множественным характером поражения. Являясь малодифференцированной опухолью, он характеризуется быстрым течением болезни, ранним метастазированием, экспансивным ростом с распространением на соседние органы.

Целью нашего исследования являлось изучение количественного отношения перстневидно-клеточного рака к другим гистологическим вариантам рака желудка.

Исследовались материалы биопсий патологоанатомического отделения ТООД за 1994–2004 гг. Для подтверждения диагноза использовались специфические окраски стеклопрепаратов ШИК-реакцией, альциановым синим. Данные окраски позволяли различать диффузный (к которому относится перстневидно-клеточный рак) и кишечный типы рака желудка. За 10 лет по данным биопсий было поставлено 1409 диагнозов случаев рака желудка. Из них перстневидно-клеточный рак – 401 случай, сосочковый рак – 79, солидный – 85, недифференцированный – 225, плоскоклеточный – 30, трабекулярных аденокарцином – 20, тубулярных – 80, тубулярно-солидных – 85, железисто-солидных – 65, аденокарцином средней степени дифференцировки – 348 случаев.

Таким образом, наблюдается неуклонный рост низкодифференцированных раков желудка, в частности перстневидно-клеточного, если в 1994–95 гг. его удельный вес составлял 19 %, то в 2003–04 гг. – уже 27 %. Необходимо проведение повторных фиброгастроскопий с биопсией при подозрении на рак желудка при неподтверждении морфологического диагноза.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ КЛЕТОК ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МАТКИ

И.П. Бобров², А.Ф. Лазарев¹, В.В. Климачёв², А.М. Авдалян²,
В.Т. Зорькин², Т.Б. Климачева², О.В. Самуйленкова¹, Е.В. Мищенко²

*Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина¹, г. Барнаул,
Кафедра патологической анатомии АГМУ², г. Барнаул*

Биотестирование функциональной активности рибосомальных генов клеток различных тканей является общепризнанной практикой. В то же время закономерности функционирования данных генов в гормонозависимых органах выяснены недостаточно, это же можно сказать и в отношении опухолей матки.

Цель работы – исследование активности ядрышковых организаторов миоцитов различных гладкомышечных образований тела матки и неизмененного миометрия в зависимости от фазы менструального цикла.

Материалом исследования явились 19 маток, удаленных по поводу миомы, 12 случаев составили клеточные лейомиомы; 2 – фибромиомы; 2 – причудливые лейомиомы; 3 – высокодифференцированные лейомиосаркомы и 1 – низкодифференцированная лейомиосаркома. В каждом случае также исследовали миометрий вне опухоли. Гистологические срезы опухолей окрашивали AgNO_3 по двухступенчатому методу Y. Daskal et al. (1980) и высчитывали среднее количество гранул серебра на 1 ядро миоцита.

Результаты проведенного исследования показали, что в фазу секреции менструального цикла в неизмененном миометрии число гранул серебра на 1 ядро составило $2,42 \pm 0,11$, а в фазу пролиферации оно достоверно возросло до $4,0 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). В клеточной лейомиоме, в

высокодифференцированной и низкодифференцированной лейомиосаркоме число гранул серебра на 1 ядро составило $6,01 \pm 0,22$; $12,11 \pm 0,46$ и $18,8 \pm 1,06$ соответственно ($p < 0,05$). В причудливой лейомиоме количество гранул серебра было равным $6,6 \pm 0,33$. Следует отметить, что в разных участках клеточных лейомиом число гранул серебра в ядрах миоцитов было неодинаковым, так, в участках фиброза оно достоверно уменьшалось до $2,72 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Наименьшее количество гранул серебра было отмечено в фибромиомах с выраженным склерозом и гиалинозом – $2,1 \pm 0,19$.

Таким образом, активность рибосомальных генов в гладких миоцитах тела матки взаимосвязана с фазой менструального цикла, т.е. зависит от гормональных воздействий. Подсчет количества гранул серебра на 1 ядро миоцита может быть положен в основу дифференциальной диагностики между клеточной лейомиомой и высокодифференцированной лейомиосаркомой. Нахождение высоких значений числа гранул серебра в ядрах атипичных миоцитов может служить признаком снижения уровня их дифференцировки. Причудливая лейомиома, по-видимому, является вариантом клеточной лейомиомы, но с выраженными дистрофическими изменениями, т.к. между ними не обнаруживаются достоверных отличий по числу ядрышковых организаторов.

АПОПТОЗ И АНГИОГЕНЕЗ В ОПУХОЛЯХ ЭНДОМЕТРИЯ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С АКТИВНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ СИНТЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ

Н.В. Бочкарева, Н.Г. Крицкая, О.В. Савенкова, Л.А. Коломиец,
А.Л. Чернышова, И.В. Кондакова, А.Б. Мунтян

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Многочисленные исследования свидетельствуют о важной роли эстрогенов в инициации и поддержании роста злокачественных опухолей эндометрия. Ферменты синтеза

(ароматаза, стероид сульфатаза) и метаболизма эстрогенов (эстроген гидроксилазы, катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) и глутатион-S-трансфераза (ГТ)) в значительной

степени регулируют соотношение процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и ангиогенеза в злокачественных опухолях эндометрия. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение активности ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов во взаимосвязи с экспрессией p53, рецепторами эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), маркерами апоптоза (Bcl-2 и Вах) и ангиогенеза (CD31) в опухолях эндометрия.

В исследование были включены 17 больных раком эндометрия с I–II стадией заболевания. Гистологические срезы готовились из парафиновых блоков по традиционной методике. Иммуногистохимические исследования проводили по стандартной методике. Использовали визуализирующую систему LSAB2 фирмы “Dako”, хромоген – ДАБ, препараты докрашивали гематоксилином. Использовали специфические антитела к вышеперечисленным маркерам фирм “Dako”, “Новокастра”, “BD Biosciences-Pharmingen”. Активность ферментов определялась в образцах опухолевой ткани, предварительно гомогенизированной в жидком азоте, с использованием радиометрических и спектрофотометрических методик.

Известно, что белки семейства Bcl являются либо индукторами (Вах и др.), либо ингибиторами (Bcl-2 и др.) апоптоза. В опухолях эндометрия, экспрессирующих Bcl-2 (n=10), выявлена высокая встречаемость белка p53 – продукта мутантного гена p53 (80 %), высокая экспрессия проапоптотического белка Вах и преимущественно высокая и умеренная степень васкуляризации опухолей (70%). В Bcl-2 – отрицательных опухолях (n=7) белок p53 выявлялся только в 57 % случаев, степень кровоснабжения опухолей была в основном слабая (в 71 %), однако экспрессия Вах была также высокой. Причем Bcl-2-положительные опухоли имели более высокую активность ароматазы и КОМТ по сравнению с Bcl-2-отрицательными опухолями. При анализе клинко-морфологических параметров выявлено, что все опухоли, не экспрессирующие Bcl-2, являлись эндометриоидными карциномами, в то время как среди Bcl-2-положительных опухолей в 40 % выявлены неэндометриоидные карциномы, характеризующиеся агрессивным течением. Таким образом, проведенное исследование показало, что опухоли, экспрессирующие и неэкспрессирующие антиапоптотический протеин Bcl-2, харак-

теризуются различным уровнем экспрессии p53, неоангиогенеза и активностью ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов.

Известно, что плотность кровеносных сосудов во многих типах опухолей является прогностическим фактором в отношении риска метастазирования. В опухолях эндометрия со слабым кровоснабжением (n=8) ингибитор апоптоза Bcl-2 экспрессировался только в 37 % случаев, экспрессия Вах была от слабой до выраженной. Около половины опухолей несли оба вида рецепторов. Опухоли с умеренным и выраженным кровоснабжением (n=9) достаточно часто экспрессировали Bcl-2 (в 66 %), в то же время для этих опухолей характерна более низкая интенсивность экспрессии Вах. Причем опухолей с рецепторным фенотипом ER+PR+ мы не выявили, преобладали опухоли с фенотипом ER-PR+ (55 %). Интересно, что для опухолей эндометрия с умеренным и выраженным кровоснабжением была характерна высокая активность ароматазы, стероидсульфатазы и эстрогенгидроксилаз, превышающая активность данных ферментов в опухолях со слабым кровоснабжением более чем в 2 раза.

Анализ основных клинко-морфологических параметров в данных подгруппах не выявил существенных различий в отношении возраста, стадии, гистотипа и степени дифференцировки, в то время как анализ биохимических и иммуногистохимических параметров показал, что опухоли с различной степенью кровоснабжения являются принципиально разными. В опухолях с развитой кровеносной сетью активность ферментов синтеза эстрогенов и I фазы метаболизма была намного выше, чем в опухолях со слабым кровоснабжением. В то же время в этих опухолях в большинстве случаев отсутствуют ER и выявлена высокая частота экспрессии Bcl-2, что в совокупности может свидетельствовать, во-первых, о высокой резистентности таких опухолей к апоптотическим сигналам, во-вторых, о высокой вероятности реализации генотоксических эффектов метаболитов эстрогенов у данной подгруппы больных.

В целом, необходимо проведение дополнительных исследований с целью изучения прогностической значимости маркеров апоптоза, ангиогенеза и активности ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия.

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Т.А. Бритвин, И.А. Казанцева, А.П. Калинин

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

В настоящее время результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований позволяют утверждать, что ангиогенный фенотип опухоли, оцениваемый по числу и плотности сосудов, а также уровню экспрессии ангиогенных и антиангиогенных факторов, в значительной степени определяет ее биологическое поведение и прогноз заболевания. Вместе с тем данные о количественном содержании VEGF в сыворотке крови больных опухолями надпочечников немногочисленны и неоднозначны.

Цель исследования – сравнительный анализ количественного содержания VEGF в сыворотке крови больных опухолями надпочечников с учетом клинических, гормональных и морфологических особенностей заболевания.

Материал и методы. Обследовали 43 больных (37 женщин и 6 мужчин, в возрасте 20–76 лет) первичными опухолями надпочечников. У всех клинический диагноз установлен впервые, и до настоящего исследования пациенты специфического лечения не получали. Функциональную активность опухоли оценивали на основании клинических данных и результатов биохимических и гормональных исследований. Для топической диагностики использовали ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и ангиографию (по показаниям). При гистологическом исследовании опухолей после адреналэктомии верифицированы следующие их типы: аденокортикальная аденома (n=32), аденокортикальный рак (n=8) и феохромоцитома (n=3). Концентрацию VEGF в сыворотке крови больных до начала лечения и в контроле определяли иммуноферментным методом наборами реактивов фирмы “R&D” (США). Концентрацию АКТГ, кортизола, альдостерона и активность ренина определяли в сыворотке и плазме крови иммуноферментным методом наборами реактивов фирмы “Boehringer Mannheim” (Германия), суточную экскрецию катехоламинов (адреналин, норадреналин) – флюориметрическим методом. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей (13 женщин и 12 мужчин, в возрасте 17–67 лет). Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows, Release 6.0, STARSOFT Inc. Достоверность различий средних значений оценивали по t-критерию Стьюдента (различия считали достоверными при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. В группе контроля уровень VEGF варьировал в пределах от 20,6 до 461,9 пг/мл и в среднем составил $150,8 \pm 22,7$ пг/мл (медиана – 126,5). В общей группе больных опухолями надпочечников значения VEGF колебались в более широких пределах (15,8–1052,0 пг/мл), при этом его средний уровень ($289,7 \pm 34,2$ пг/мл, медиана – 237,6) был достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,008$). Анализ распределения значений VEGF показал, что у 63 % больных раком коры надпочечника и у 59 % больных аденокортикальной аденомой содержание данного фактора роста в сыворотке крови превышало 200 пг/мл, тогда как у практически здоровых людей такой уровень VEGF отмечен только в 34 % ($p < 0,05$). Не выявлено корреляции между уровнем VEGF, полом и возрастом как у обследованных больных, так и в контроле. Наиболее высокие значения VEGF выявлены при раке коры надпочечника, однако достоверных различий в средних уровнях данного фактора роста у больных аденокортикальным раком, аденомой и феохромоцитомой обнаружено не было. Выявлена тенденция к повышению уровня VEGF в сыворотке крови больных аденокортикальным раком с увеличением стадии заболевания. Так, при I стадии (n=1) содержание VEGF равнялось 180,7 пг/мл, при III (n=4) – 392,6 пг/мл и при IV (n=3) – 589,9 пг/мл. Выявлена прямая корреляция между уровнем VEGF и размером опухоли ($r=0,68$; $p=0,2$). У 4 больных раком коры надпочечника не было клинических проявлений и лабораторных данных, указывающих на функциональную активность опухоли. В сыворотке крови этих больных выявлены наиболее высокие значения VEGF ($185,7–1052,0$ пг/мл), а его средний уровень ($654,8 \pm 252,6$ пг/мл, медиана – 726,5) был достоверно выше, чем в контроле ($p=0,046$). Следует отметить, что средний уровень VEGF при гормонально-неактивном раке был выше, чем VEGF у больных аденокортикальным раком с синдромом Кушинга ($370,9 \pm 78,3$ пг/мл, пределы колебаний – 180,7–531,9 пг/мл, медиана – 385,6), однако в связи с небольшим числом клинических наблюдений различия не были достоверными. У больной раком коры надпочечника с вирильным синдромом уровень VEGF (72,9 пг/мл) не отличался от такового в контрольной группе. В зависимости от функциональной активности опухоли больные аденокортикальной аденомой были разделены на 3 группы: кортизол-продуцирую-

шая аденома ($n=8$), альдостерон-продуцирующая аденома ($n=17$) и гормонально неактивная аденома ($n=7$). При кортизол-продуцирующей аденоме показатели VEGF варьировали в пределах 52,3–674,4 пг/мл и в среднем составили $268,3 \pm 71,9$ пг/мл (медиана – 244,9). Необходимо отметить, что достоверных различий в средних уровнях VEGF при раке коры надпочечника с синдромом Кушинга и кортизол-продуцирующей аденоме выявлено не было. Диаметр опухоли у больных данной группы колебался от 2,5 до 7,0 см. Не обнаружено корреляционной зависимости между содержанием VEGF и размером опухоли. Концентрация кортизола в крови больных кортизол-продуцирующей аденомой варьировала от 221 до 1062 нмоль/л (норма – 190–750 нмоль/л), а показатель суточной экскреции свободного кортизола с мочой – от 197 до 3358 нмоль/сут (норма – 80–250 нмоль/сут). Не отмечено взаимосвязи между содержанием VEGF, концентрацией кортизола в крови и уровнем его суточной экскреции. У 3 больных кортизол-продуцирующей аденомой при гистологическом исследовании обнаружена атипия ядер, инвазия опухолевых клеток в капсулу опухоли и участки кальцификации. Согласно классификации L.M. Weiss такие опухоли считаются аденомами с неопределенным потенциалом злокачественности. В сыворотке крови этих больных уровень VEGF составил 76,6; 126,3 и 275,4 пг/мл. В сыворотке крови больных альдостерон-продуцирующей аденомой уровень VEGF в среднем составил $239,0 \pm 37,1$ пг/мл (интервал значений – 18,8–558,1 пг/мл, медиана – 204,0). Содержание альдостерона в крови больных данной группы колебалось от 0,32 до 4,2 нмоль/л (норма – 0,08–0,98 нмоль/л). Не выявлено корреляционной зависимости между уровнем VEGF и содержанием альдостерона в крови. Вместе с тем у этих больных отмечена достоверная корреляция между уровнем VEGF и максимальным размером опухоли ($r=0,44$; $p=0,15$). У больных гормонально неактивной аденомой значения VEGF варьировали от 15,8 до 509,3 пг/мл и в среднем составили $242,3 \pm 59,8$ пг/мл (медиана – 250,1). Не обнаружено корреляции между содержанием VEGF в сы-

воротке крови больных гормонально неактивной аденокортикальной аденомой и размером опухоли. У больных феохромоцитомой уровень VEGF варьировал в широких пределах и в среднем достоверно не отличался от этого показателя в группе контроля. В 2 наблюдениях при гистологическом исследовании выявлены признаки инвазивного роста опухоли. У женщины в возрасте 41 года феохромоцитомы (диаметр опухоли – 8,0 см) солидного строения характеризовалась инвазией опухолевых клеток в капсулу опухоли и ангиоинвазией. Содержание VEGF в сыворотке крови этой больной составило 97,8 пг/мл, т.е. не отличалось от такового у практически здоровых женщин. В другом наблюдении верифицирована феохромоцитомы (диаметр опухоли – 6,5 см) альвеолярного строения с инвазией опухолевых клеток в капсулу опухоли и окружающую жировую клетчатку. Уровень VEGF в сыворотке крови этой больной (женщина в возрасте 59 лет) равнялся 782,6 пг/мл. С учетом числа клинических наблюдений анализ взаимосвязи между уровнем VEGF, размером опухоли и показателями суточной экскреции адреналина и норадреналина не проводили.

Таким образом, в сыворотке крови больных опухолями надпочечников среднее содержание VEGF достоверно выше, чем у практически здоровых людей, причем наиболее высокие значения данного фактора роста были обнаружены при адренокортикальном раке. В проведенном нами исследовании у больных раком коры надпочечника также выявлены наиболее высокие показатели VEGF, однако достоверных различий в средних уровнях этого фактора роста у больных адренокортикальным раком, аденомой и феохромоцитомой не отмечено. Для уточнения роли VEGF в механизмах развития и регуляции функциональной активности опухолей надпочечников требуются дальнейшие исследования, направленные на сравнительное изучение количественного содержания VEGF в сыворотке крови и его экспрессии в ткани опухолей, а также отдаленные результаты лечения этих больных.

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Вершинин, Ю.А. Меркушев, В.Д. Соколов

КГУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро»

В конце 2005 г. на базе отделения общей патологии КГУЗ «ККПАБ» г. Красноярск основана лаборатория

иммуногистохимии. Основная ее задача – проведение прижизненной и посмертной диагностики заболеваний имму-

ногистохимическими методами на биопсийном, операционном и секционном материале.

Целью исследования стало проведение анализа и сопоставление накопленных за период работы лаборатории данных, полученных в результате иммуногистохимического исследования рака молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. В исследовании использовались стандартные иммуногистохимические методики, адаптированные к материалу, залитому в парафин с применением моноклональных антител фирм «Dako», «Novocastra». За период с января по июнь 2006 г. в лаборатории проведены иммуногистохимические исследования 200 случаев РМЖ, с предварительной цитологической и морфологической верификацией диагноза. Во всех случаях исследовалась экспрессия рецепторов стероидных гормонов (эстрогены, прогестероны), выявляли наличие в опухолевой ткани онкопротенинов HER2 и pS2. Средний возраст пациенток составил $50,8 \pm 1,2$ года. По возрастному критерию все женщины были разделены на 4 группы: группу женщин в возрасте до 40 лет (I группа) составили 22 женщины (11 %); от 41 до 50 лет (II группа) – 71 женщина (35,5 %); от 51 до 60 лет (III группа) – 80 женщин (40,0 %); свыше 61 года (IV группа) – 27 женщин (13,5 %).

Результаты. Во II группе чаще диагностировалась IIБ и IIIБ стадии заболевания – 27,3 % и 27,15 % соответственно. В III группе одинаково часто выявлялись IIБ и IIIБ стадии заболевания – 31,25 % и 30,0 % соответственно. В группе свыше 60 лет чаще встречалась IIIБ стадия – 44,4 %. Экспрессия стероидных рецепторов в опухолях наблюдалась в 53 % (106) случаев, при этом наибольшее количество случаев пришлось на IIА и IIБ стадии заболевания – 31,13 % (33) и 27,36 % (29) случаев соответственно. При IIА стадии преобладала II возрастная группа – 36,4 % (12), при IIБ – III возрастная группа – 44,8 % (13). Экспрессия онкопро-

теина HER2 наблюдалась в 23,5 % (47) случаев. Минимальная положительная реакция (1+) чаще наблюдалась в IIБ стадии заболевания – 48,9 % от общего количества случаев, имеющих положительную реакцию на онкобелок HER2 во II возрастной группе. Уровень экспрессии 2+ выявлялся преимущественно в III возрастной группе, при IIIБ стадии заболевания (31,9 %). Гиперпродукция онкобелка (3+) наблюдалась в большей степени в I возрастной группе – 19,5 %. При этом практически во всех случаях выявления HER2-позитивных опухолей последние были гормонально неактивными. Онкобелок pS2 выявлялся в 31,5 % случаев и в подавляющем большинстве случаев был связан с гормоноактивными раками молочной железы, при II стадии заболевания в разных возрастных группах.

Заключение. Нами подтверждено, что РМЖ в 1/2 всех случаев является гормонозависимой опухолью, и в этой связи гормонотерапия является неотъемлемым компонентом комплексного лечения пациенток, страдающих данной патологией. В этом контексте основным критерием выбора терапии является эндокриночувствительность, которая определяется наличием на поверхности опухолевых клеток рецепторов к стероидным гормонам (эстрогеновые и прогестероновые рецепторы).

Вышесказанное указывает и на тот факт, что многие опухоли не экспрессируют маркеры стероидных гормонов. При этом, исходя из полученных нами результатов, характерным их признаком, наряду с высокой степенью злокачественности и отсутствием ответа на проводимую полихимиотерапию, является высокий уровень экспрессии HER2. Таким образом, определение последнего должно быть включено в один ряд с такими прогностическими в отношении терапии факторами, как вовлеченность в процесс лимфатических узлов и уровень экспрессии стероидных рецепторов опухолевыми клетками.

ВЛИЯНИЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ОПУХОЛИ И ЛИМФОГЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин, В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова, Е.М. Слонимская, О.В. Савенкова

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Цель исследования. Оценить морфологические изменения стромы, паренхимы, рецепторного статуса рака молочной железы (РМЖ) под влиянием неoadьювантной химиотерапии (НАХТ).

Материал и методы. В исследование были включены 203 больные раком молочной железы стадии $T_{1-4}N_{0-2}M_0$ с инфильтрирующим протоковым раком молочной железы.

Были сформированы три группы больных в зависимости от объема предоперационного лечения. В первую группу вошли больные, не получавшие предоперационную терапию (45 больных), во вторую – пациентки, которым проводилось 1–5 курсов НАХТ по схеме CMF и CAF (146 больных), третью составили больные, которым дополнительно к НАХТ назначалась нейтронная лучевая терапия

СОД 7,2Гр (12 больных). Проводилась оценка гиалиноза, воспалительной инфильтрации в опухоли. Соотношение стромального и паренхиматозного компонентов опухоли оценивали в процентах. При этом слабо выраженным (2 балла) фиброз считался в случаях, когда паренхима составляла 70 % и более, умеренным (3 балла) при наличии 50 % паренхиматозного компонента, выраженным (4 балла) – 30 % паренхимы и резко выраженным (5 баллов), когда паренхиматозный компонент составлял 10 % и менее. Экспрессию рецепторов к половым гормонам определяли стандартным иммуногистохимическим способом.

Результаты. При сравнении степени выраженности фиброза опухоли у больных разных групп достоверных отличий не было получено. Для изучения зависимости выраженности патоморфоза опухоли от количества курсов химиотерапии использовался регрессионный анализ. Оказалось, что при увеличении числа курсов НАХТ степень выраженности фиброза и гиалиноза в опухолевом узле не увеличивалась. Только в группе больных, получавших химиолучевую терапию, оказалось, что увеличение количества курсов химиотерапии вызывало тенденцию к увеличению степени фиброза в периферии узла ($p=0,08$). У всех больных, получавших химиотерапию, нами исследовалось гистологическое строение РМЖ. Оказалось, что у пациенток, получавших 3 курса НАХТ, чаще выявлялся инфильтративный компонент смешанного и микроальвеолярного строения по сравнению с больными, прошедшими лишь 1 курс лечения (соответственно: $\chi^2=2,15$; $p=0,143$ и $\chi^2=2,15$; $p=0,143$).

Для изучения влияния НАХТ на лимфогенное метастазирование было исследовано количество и процент лимфатических узлов с метастазами. Оказалось, что при увеличении количества курсов число пораженных метастазами лимфатических узлов не уменьшалось, но имело тенденцию к увеличению ($F=4,3$; $p=0,004$). При этом количество проведенных курсов НАХТ не отличалось у больных с различными стадиями РМЖ. Представляло интерес изучить выраженность стромального компонента опухоли

и экспрессии рецепторов половых гормонов в опухоли РМЖ в связи с лечением. Оказалось, что в группе больных с НАХТ имелась обратная зависимость между выраженностью стромы в опухоли и выраженностью экспрессии РЭ и РП (соответственно: $r = -0,23$; $p = 0,08$ и $r = -0,34$; $p = 0,025$). При оценке экспрессии рецепторов половых гормонов и степени воспалительной инфильтрации в опухоли нами показано, что выраженность воспалительной инфильтрации не зависит от количества курсов неоадьювантной химиотерапии. Однако после применения НАХТ была обнаружена обратная зависимость между выраженностью воспалительной инфильтрации в опухоли и процентом экспрессии РЭ и РП (соответственно: $r = -0,46$; $p = 0,0004$ и $r = -0,30$; $p = 0,047$). В группе больных, получавших НАХТ, с увеличением степени воспалительной инфильтрации в строме происходит уменьшение процента экспрессии РЭ и РП. В группе больных без лечения экспрессия не изменялась и не зависела от выраженности воспалительной инфильтрации в опухоли.

Выводы. Было показано, что НАХТ и количество курсов не оказывают существенного влияния на выраженность стромы и гиалиноза в опухоли. Только при сочетании НАХТ с лучевой терапией отмечается тенденция к увеличению фиброза в опухоли. Степень выраженности воспалительной инфильтрации в опухоли не меняется в зависимости от курсов химиотерапии. У больных с большим количеством курсов химиотерапии чаще выявляются микроальвеолярные структуры в инфильтративном компоненте опухоли. Проводимая НАХТ не оказывает влияния на лимфогенное метастазирование. В группе больных, получавших неоадьювантную химиотерапию, с увеличением выраженности стромы наблюдается снижение экспрессии РЭ и РП. Подобная обратная зависимость наблюдается между степенью воспалительной инфильтрации и процентом экспрессии рецепторов половых гормонов в опухоли. Какой-либо зависимости между экспрессией РЭ и РП, выраженностью стромы и степенью воспалительной инфильтрации в РМЖ у больных без лечения нами не обнаружено.

РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС И ЭКСПРЕССИЯ HER2/NEU ПРИ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин, В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова, С.А. Глуценко, Е.М. Слонимская

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Цель исследования. Оценить экспрессию рецепторов к половым гормонам и Her2-статус при мультицентрическом раке молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. В исследование были включены 106 больных РМЖ, стадии $T_{1-4}N_{0-2}M_0$. Средний возраст больных составил $51,9 \pm 9,7$ года. У 85 больных про-

ведено 1–3 курса неoadъювантной химиотерапии по схемам CMF и CAF. Нами проводилось микроскопическое исследование удаленной опухоли, а также ткани молочной железы, взятой из всех квадрантов. Гистологически все опухоли были представлены инфильтрирующим протоковым раком. Исследование рецепторного статуса проводилось стандартным иммуногистохимическим способом с использованием моноклонов к РЭ и РП. Оценку характера экспрессии рецепторов половых гормонов в опухоли проводили при увеличении ($\times 100$). Гетерогенной считали экспрессию, когда в опухоли наблюдались: участки с отрицательной и положительной экспрессией; участки с различной степенью экспрессии. Гомогенной считали экспрессию, при которой распределение рецепторов в опухоли было равномерным в независимости от интенсивности окрашивания. Экспрессия Her2/neu определялась стандартной системой «Herceptest», при этом учитывалось позитивное мембранное окрашивание на 3+.

Результаты. При морфологическом исследовании удаленной молочной железы в 30 случаях (28,3 %), помимо макроскопически выявляемого опухолевого узла, были обнаружены микрофокусы роста РМЖ. При сравнении больных с мультицентрическим вариантом роста отличий от уницентрического РМЖ по возрасту, состоянию менструальной функции не выявлено (соответственно: $\chi^2=0,34$; $p=0,83$ и $\chi^2=0,07$; $p=0,93$). Средний размер макроскопически определяющегося опухолевого узла при мультицентрическом характере роста РМЖ был больше, чем при уницентрическом (соответственно: $2,6 \pm 1,07$ см и $2,1 \pm 1,10$ см; $p=0,031$). При изучении рецепторного статуса опухоли при уни- и мультицентрическом росте рака молочной железы отличий в рецепторном фенотипе первич-

ного опухолевого узла нами не обнаружено. Разные варианты рецепторного фенотипа встречались с одинаковой частотой при уни- и мультицентрическом РМЖ ($\chi^2=0,71$; $p=0,86$). Однако при мультицентрическом РМЖ процент опухолевых клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам, был ниже ($68,4 \pm 23,2$), чем при уницентрическом росте ($80,7 \pm 18,6$), ($p=0,002$). Подобная тенденция отмечалась и относительно клеток, экспрессирующих рецепторы к прогестерону ($p=0,17$). При оценке характера экспрессии рецепторов было обнаружено, что гетерогенный вариант экспрессии РЭ достоверно чаще наблюдался при мультицентрическом росте РМЖ в 46,6 % случаев ($p=0,006$). Гомогенная экспрессия выявлялась только у 20 % больных и в сравнении с группой уницентрического РМЖ наблюдалась достоверно реже ($p=0,002$). Количество случаев с негативной экспрессией РЭ в группах с уни- и мультицентрическим ростом не отличалось ($p=0,48$). Представляло интерес изучить Her2-статус у больных с уни- и мультицентрическим ростом РМЖ. Анализ нашего материала показал, что при мультицентрическом характере роста новообразования достоверно чаще наблюдалась положительная экспрессия Her2/neu ($\chi^2=5,8$; $p=0,015$).

Заключение. Мультицентрический характер роста РМЖ не связан с возрастом больных, не зависит от состояния менструальной функции. Экспрессия рецепторов половых гормонов ниже при мультицентрическом росте РМЖ, при этом достоверно чаще наблюдается гетерогенный вариант рецепторов к половым гормонам, который, как показано нами ранее, связан с более неблагоприятным прогнозом. Положительный Her2-статус чаще наблюдается в группе с наличием мультицентрических фокусов.

РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС И ЛИМФОГЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин, В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова, Е.М. Слонимская

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Цель исследования. Оценить зависимость лимфогенного метастазирования от рецепторного статуса опухоли при раке молочной железы (РМЖ).

Материал и методы. Исследовался операционный материал от 106 больных инфильтрирующим протоковым раком молочной железы (ИПР), в стадии заболевания $T_{2-3}N_{0-2}M_0$ с 1–2 курсами неoadъювантной химиотерапии по схеме CMF и CAF, с последующей радикальной мастэктомией или радикальной резекцией молочной железы. Сред-

ний возраст больных составил $51,9 \pm 9,7$ года. Проводилось иммуногистохимическое исследование операционного материала авидин-биотиновым методом с использованием моноклональных антител к рецепторам половых гормонов. Оценку характера экспрессии рецепторов половых гормонов в опухоли проводили при увеличении ($\times 100$). Гетерогенной считали экспрессию, когда в опухоли наблюдались: участки с отрицательной и положительной экспрессией; участки с различной степенью экспрессии. Го-

могенной считали экспрессию, при которой распределение рецепторов в опухоли было равномерным в независимости от интенсивности окрашивания.

Результаты и обсуждение. В 51,9 % случаев наблюдалась совместная экспрессия РЭ и РП, у 17,9 % рецепторный статус был представлен только экспрессией РЭ, 29,2 % опухолей были негативны по РЭ и РП, а в 1 случае наблюдалась только экспрессия рецепторов прогестерона. Экспрессия рецепторов половых гормонов не зависела от возраста и состояния менструальной функции. При изучении рецепторного фенотипа опухоли в зависимости от статуса лимфатических узлов оказалось, что рецепторный фенотип РЭ+/РП+ в группе больных с лимфогенными метастазами встречается реже, чем у больных без метастатического поражения лимфатических узлов (соответственно 40,7 % и 64,7 % случаев; $p=0,0077$). Анализ частоты встречаемости рецепторнегативных опухолей в группах больных, различных по статусу лимфатических узлов показал, что случаи с отрицательной экспрессией РЭ и РП достоверно чаще наблюдались в группе с наличием метастазов (соответственно $p=0,042$ и $p=0,0073$). Кроме того, в группе с отрицательной экспрессией РЭ и РП отмечалась тенденция к увеличению числа пораженных лимфатических

узлов ($8,8 \pm 8,2$) в сравнении с больными с позитивной экспрессией РЭ ($5,4 \pm 8,8$) или коэкспрессией обоих рецепторов ($5,5 \pm 7,17$).

Особый интерес представляет вопрос о взаимосвязи характера экспрессии рецепторов эстрогенов и частоты лимфогенного метастазирования при РМЖ. Анализ наших данных свидетельствует о том, что такая зависимость существует. Метастатическое поражение аксиллярных лимфатических узлов при гетерогенной экспрессии наблюдалось чаще (73 % случаев), чем при гомогенной (29 % случаев), ($p=0,003$). При исследовании влияния характера экспрессии РП на лимфогенное метастазирование имелась аналогичная зависимость.

Заключение. При рецепторном фенотипе РЭ+/РП+ достоверно реже наблюдается поражение метастазами регионарных лимфатических узлов. Неблагоприятным для развития лимфогенных метастазов является отрицательная экспрессия к обоим половым гормонам. Количество пораженных метастазами лимфатических узлов значимо больше при фенотипе опухоли РЭ-/РП-. Вариант экспрессии рецепторов половых гормонов также связан с лимфогенным метастазированием. Наиболее благоприятно гомогенное распределение рецепторов в опухоли.

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭКСПРЕССИИ ГЕНА HER-2/neu

М.С. Гильдиева

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, г. Ташкент

В структуре онкологической заболеваемости женского населения рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает I ранговое место, а его доля колеблется от 18–19 % в России, Казахстане, Узбекистане, Беларуси до 28–36 % в Армении и Грузии (Аксель Е.М., 2006). Разнообразие клинических форм РМЖ, различная ответная реакция на результаты лечения и многовариантность течения заболевания свидетельствуют о наличии различных биологических характеристик опухолей молочной железы.

Установлено, что хромосомные изменения являются сигнальными индивидуальными генетическими проявлениями изменчивости клеток, а их частота отражает сложность одновременных изменений многих структурных и функциональных особенностей генов. Цитогенетические нарушения кариотипа клеток являются маркерами не только степени злокачественности опухолевого процесса, но и прогноза заболевания. Потеря определенных хромосом ведет к нарушению соотношения между генами, контроли-

рующими трансформацию клеток. Поэтому значению роли генов в клетке при канцерогенезе уделяется большое внимание. Предполагают, что наличие специфических хромосомных изменений указывает на локализацию генов, которые могут привести к появлению трансформированных клеток. Считают, что амплификация генов – это механизм изменчивости клеток и один из механизмов возникновения устойчивости опухолевых клеток к лекарственным веществам.

Целью данного исследования явилось изучение частоты aberrаций хромосом в лимфоцитах периферической крови больных РМЖ и экспрессии гена HER-2/neu в зависимости от морфологической характеристики опухоли и возраста женщин.

Для исследования использовали периферическую кровь 83 больных РМЖ и 40 здоровых женщин. Больные РМЖ были разбиты на 3 возрастные группы: I группа – до 40 лет (15 женщин); II группа – до 50 лет (32 женщины);

III группа – до 75 лет (36 женщин); IV группа – практически здоровые женщины от 30 до 60 лет (40 человек). Стадия опухолевого процесса – $T_2N_{0-2}M_0$ и $T_3N_{0-2}M_0$. Использовали микрометод культивирования с ФГА лимфоцитов периферической крови для хромосомного анализа. Иммуногистохимический метод определения экспрессии гена HER-2/neu проводили с использованием наборов «ДАКО», HercepTest™.

Анализ полученных данных показал, что наибольшей вариабельностью по морфологической характеристике обладают пациенты в возрастных группах до 40 лет (I группа) и до 50 лет (II группа), в III группе (до 75 лет) морфологическая вариабельность менее выражена. Цитогенетические исследования позволили выявить увеличение аберраций хромосом в мононуклеарах больных РМЖ. Независимо от морфологической характеристики опухоли у 73,3 % больных в I группе, в 28 % во II группе и 30,5 % в III группе имеются аберрации хромосом. Общее количество аберраций было выше в I возрастной группе с аденокарциномой низко- и умеренно дифференцированной (5,5 %) и кистoadенокарциномой (6,0 %). В возрастной группе до 50 лет достоверное увеличение аберраций хромосом наблюдалось у больных со скirrрозным раком. В группе здоровых женщин частота аберраций хромосом не превышала 2 %.

У всех больных РМЖ спектр хромосомных аберраций был однотипен, повреждения структуры хромосом выражались в делециях, хромосомных и хроматидных обменах, появление двойных малых хромосом (ДМХ) – маркеры злокачественной трансформации клеток. Чаще повреждению подвергались хромосомы из группы C (6–12), E (16–18), G (21–22) и X-хромосомы. Многочисленными исследованиями доказана корреляция между амплификацией онкогена c-erbB-2 и делецией короткого плеча хромосомы 17 (17p-). Ген c-erbB-2 (HER-2/neu) – человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2. При анализе 20 образцов опухолевой ткани молочной железы (11 больных из I группы и 9 больных из II группы) у 6 пациенток из I группы выявлена сильноположительная реакция на антитела к гену HER-2/neu. У 4 больных наблюдалась средняя и у одной – отрицательная реакции. Из II группы – у 3 больных сильноположительная реакция, у 2 – средняя, у 4 – отрицательная. Положительная реакция выявлялась преимущественно у больных с высокой частотой аберраций хромосом.

Таким образом, нам удалось проследить корреляцию между увеличением частоты аберраций хромосом, экспрессией гена HER-2/neu и возрастом пациенток с диагнозом рак молочной железы.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМ В ОМСКОМ ОБЛАСТНОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

С.Б. Глатко, А.В. Кононов, И.Г. Перепелицина, С.И. Мозговой

ГУЗ ООД, ГУЗ «Омская медицинская академия»

В настоящее время ведущая роль в диагностике, в том числе и дифференциальной, лимфопролиферативных заболеваний принадлежит иммуногистохимическому методу. Оценка показателей качества диагностики данным методом нуждается в дополнительной разработке регламентированных стандартов.

Цель исследования. Для определения показателей качества диагностики обобщить результаты случаев иммунофенотипирования лимфом, полученные в Омском областном онкологическом диспансере за период 2002–05 гг., и сопоставить эти данные со статистикой ВОЗ.

Материал и методы. Полученная при биопсии опухолевая ткань фиксировалась в нейтральном забуференном формалине, и заключалась в парафин. Окраски: гематоксилином и эозином, в ряде случаев выполнялась окраска по Браше и Романовскому–Гимза. Количество иммуно-

гистохимических исследований лимфом за указанный период составило 2273 в 153 случаях, другие лимфопролиферативные процессы составили 1897 в 115 случаях.

В исследовании применяли антитела к CD3 (PS1), CD4 (1F6), CD5 (4C7 и CD5/54/F6), CD7 (CD7-272 и CBC37), CD10 (56C6), CD15 (BY87), CD20 (L26), CD21 (2G9 и 1F8), CD23 (1B12), CD30 (1G12), CD45 (RP2/18 и 2B11&PD7/26), CD45RO (UCHL1), CD 796 (11D10), ALK Protein (ALK1 и 5A4), bcl-2 Oncoprotein (bcl-2/100/D5), BLA.36 (A27-42), Cyclin D1 (P2D11F11), CD 68 (514H12 и PG-M1), CD138 (MI15), p53 Protein (DO-7), Ki67 Antigen (MIB-1 и MM1), Ig Ap, Dp, Gp, Mp, Kappa Light Chain (kp-53), Lambda Light Chain (HP-6054). На основании гистологического строения лимфомы, анализа результатов иммуногистохимического исследования в сопоставлении с

краткими клиническими данными формулировали диагноз в соответствии с классификацией ВОЗ.

В результате исследования установлено, что за период 2002–2005 гг. произошло увеличение количества исследований как лимфом, так и лимфопролиферативных процессов за счет возрастания потребностей в данном методе

исследований. Структура распределения вариантов лимфом не соответствует данным, указываемым ВОЗ (2000), что, вероятно, обусловлено нерепрезентативным процентом обращаемости пациентов и отсутствием обязательного иммуфенотипирования в каждом случае. Панель имеющихся антител достаточна для диагностики основных форм лимфом.

ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Глуценко, В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова, Е.М. Слонимская, С.В. Вторушин

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Целью работы явилось исследование клинически выявляемого мультицентрического рака молочной железы (РМЖ) и РМЖ со скрытым клиническим течением.

Исследовались 133 случая рака молочной железы, из них в 65 случаях опухоль имела мультицентрический характер роста. В 17 случаях (12,78 %) мультицентрический рост опухоли проявлялся клинически (МРК), в 48 случаях (36,09 %) был выявлен при гистологическом исследовании (МРГ).

РМЖ с мультицентрическим характером роста, диагностированным клинически, в большинстве проанализированных случаев имел размер от 2,0 до 4,9 см. Основной опухолевый узел при этом в большем числе случаев локализовался в наружных квадрантах. Протоковый компонент в два раза чаще определялся в центре опухоли и в большинстве случаев имел солидное и криброзное строение. Инфильтративный компонент основного опухолевого узла был представлен в убывающем порядке: микроальвеолярными и трабекулярными структурами, группами клеток, солидными и тубулярными структурами. В центре и на периферии опухоли чаще встречались микроальвеолярные структуры. Второй опухолевый узел чаще определялся в верхненаружном квадранте. Инфильтративный компонент второго опухолевого узла был представлен в убывающем порядке: трабекулярными структурами и группами клеток, микроальвеолярными, солидными и тубулярными структурами. Чаще других встречались трабекулярные структуры и группы клеток, причем в одинаковом количестве случаев.

При раке молочной железы с мультицентрическим характером роста, выявленным при гистологическом исследовании, основной опухолевый узел в большинстве случаев был от 2,0 до 4,9 см (67,5 %). Чаще поражалась левая молочная железа (57,45 %). При этом основной опухоле-

вый узел чаще всего располагался в верхненаружном квадранте – 29,79 % случаев. В 2 раза реже основной опухолевый узел был на границе наружных квадрантов – 14,89 %. Инфильтративный компонент основного опухолевого узла при мультицентрическом характере роста, выявленный при гистологическом исследовании, был представлен всеми структурами, чаще всех как в центре, так и на периферии определялись микроальвеолярные (соответственно 75 % и 76,19 %). Следующими по частоте встречаемости в центре и на периферии были трабекулярные структуры и группы клеток (соответственно в центре 62,50 % и 58,33 %; на периферии 61,90 % и 57,14 %). Сольные и тубулярные структуры обнаруживались несколько реже остальных. Из имеющихся солидных структур они чаще встречались на периферии, чем в центре (соответственно 39,58 % и 45,45 %), тубулярные же структуры, наоборот, чаще локализовались в центре (соответственно 37,50 % и 30,95 %).

Микрофокусы рака при раке молочной железы с мультифокусным характером роста, выявленным при гистологическом исследовании, чаще определялись в верхненаружном квадранте (52,08 %). Несколько реже, но в большем проценте случаев они определялись в нижненаружном квадранте (39,58 %). С меньшей частотой по сравнению с верхненаружным квадрантом микрофокусы локализовались в нижне- и верхневнутренних квадрантах (27,08 % и 25,00 %). В инфильтративном компоненте микрофокусов рака молочной железы с мультифокусным характером роста, выявленным при гистологическом исследовании чаще других, во всех квадрантах встречались микроальвеолярные структуры. В большем количестве они определялись в нижненаружном, затем нижневнутреннем, верхненаружном и реже в верхневнутреннем (соответственно 90,48; 69,23; 60,87 и 50 %).

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКСТРАНОДАЛЬНОЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ (НХЛ) С ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В.П. Гордиенко, Т.И. Любезнова, Т.Э. Кочегарова, Г.И. Сычева,
Н.Н. Новожилова

ОГУЗ «Амурский областной онкологический диспансер», г. Благовещенск

Неходжкинская злокачественная лимфома (НХЛ) – это заболевание, детерминированное пролиферацией лимфоидной клеточной системы, принадлежащей к иммунологическому типу. Диагноз заболевания злокачественной НХЛ устанавливается на основании морфоиммунологического исследования опухолевой ткани. Цитологический метод исследования при этом имеет статус самостоятельного. Однако окончательным следует считать гистологическое исследование биоптата опухолевой ткани иммунофенотипированием. Цитологическая верификация допускается только в тех случаях, когда взятие материала для гистологического исследования сопряжено с высоким риском для жизни больного. В этом отношении большой интерес представляет одно из наших наблюдений – экстранодальная неходжкинская лимфома с первичной локализацией в молочной железе. Материалом для цитологического исследования были взяты морфологический субстрат, полученный при тонкоигольной пункционной биопсии, и мазки-отпечатки с удаленной опухоли. В процессе изучения нами учитывались такие параметры клеточных характеристик, как форма и размер ядер, состояние хроматина и ядрышковых организаторов (нуклеол), архитектура взаимоотношений клеток. Обращалось внимание на мономорфность клеточных элементов. Больная К., 64 лет, 06.09.04 обратилась в онкодиспансер на прием к маммологу с жалобами на появление опухолевого образования в левой молочной железе. При объективном обследовании молочных желез было выявлено: слева – наличие образования в виде узла размером до 6 см, плотно-эластичной консистенции, безболезненное; справа – инволютивные изменения. Выделений из сосков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Диагноз: фиброаденома молочной железы. УЗИ внутренних органов: очаговых изменений нет. Цитологическое заключение по материалу пункционной биопсии – лимфосаркома. Больная госпитализирована в маммологическое отделение 08.09.04. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: патологии не найдено. 13.09.04 больной выполнена квадрантэктомия левой молочной железы. Результат срочного гистологического заключения – мелкоклеточный рак? Окончательное гистологическое заключение (28.09.04) коллегиально с цитологом – пролимфоцитарная саркома, злокачественная лимфома. Больная переведена в химиотерапевтическое отделение, где ей был проведен курс терапии циклофосфаном, винкристи-

ном и преднизолоном. Второй курс в ноябре 2004 г. не был закончен по сопутствующей патологии. Контрольный осмотр в феврале 2005 г.: УЗИ молочных желез – фиброзно-кистозная мастопатия. С февраля по октябрь 2005 г. на диспансерный осмотр не являлась. 11.10.05 обратилась в ООД с жалобами на наличие образования в правой молочной железе, повышение температуры до 38,5°C, слабость. Со стороны внутренних органов патологии выявлено не было. В правой молочной железе определяются 3 округлых подвижных образования, размером от 1 до 5 см, периферические лимфоузлы четко не определяются. Цитологическое исследование материала пункционной биопсии – полуразрушенные клетки злокачественной лимфомы. УЗИ внутренних органов: без динамики. УЗИ молочной железы: больше данных за карциному правой молочной железы. Рентгенография органов грудной клетки: без патологии. 17.10.05 госпитализирована в маммологическое отделение. 21.10.05 проведена ЭГДС, заключение: лимфосаркома желудка. Цитологическое исследование эндоскопического материала неинформативно из-за обилия слизи, кокковой флоры и наличия псевдомонии грибка типа Candida. Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома. 25.10.05 больной выполнена секторальная резекция правой молочной железы со срочным цитологическим и гистологическим исследованиями. В обоих случаях было дано заключение о злокачественной лимфоме (лимфосаркоме). В послеоперационном периоде с 27.10.05 по 6.11.05 проведен курс химиотерапии. 01.12.05 больная была госпитализирована в первую муниципальную городскую больницу с диагнозом: экстранодальная злокачественная лимфома левой молочной железы, множественные метастазы в тонкую кишку, декомпенсированная тонкокишечная непроходимость, перитонит. Прооперирована по экстренным показаниям. Во время операции в стенке тонкой кишки обнаружены множественные, циркулярно обхватывающие ее белесоватого цвета образования. Сформированы обходные анастомозы тонкой кишки. С 23.12.05 по 30.12.05 больной проведен курс химиотерапии. Анализируя цитоморфологические заключения по данному наблюдению, установлено, что метод цитологической диагностики оказался высокоэффективным, достоверным и не вызывающим каких-либо затруднений в постановке диагноза, в то время как гистологическое заключение было сопряжено с трудностями. Из этого следует вывод, что цитологическое исследование может быть применено как самостоятельный метод в диагностике злокачественных лимфом.

МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ: ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ

О.Г. Григорук, А.Ф. Лазарев, В.Н. Богатырев, Л.М. Базулина, М.М. Дроздова

Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул

ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва

Злокачественные мезотелиомы плевры представляют собой труднодиагностируемые образования с весьма неудовлетворительными результатами лечения. Рентгенологическое исследование позволяет уточнить наличие и локализацию выпота. Исследование клеточного состава плевральной жидкости является решающим в определении природы экссудата. Нередко цитологический диагноз мезотелиомы является единственным морфологическим диагнозом ввиду возможных осложнений при проведении открытой биопсии легкого. Клетки, полученные для цитологического исследования в выпотах, по существу имеют те же самые характеристики, что и биопсийный материал. Для иммуноцитохимических исследований, обычно используемых для дифференциальной диагностики злокачественной мезотелиомы и аденокарциномы, рекомендовано большое количество антигенов. Единственного антигена, способного верифицировать или исключить диагноз мезотелиомы, до настоящего времени не обнаружено.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей цитологической диагностики мезотелиомы плевры с использованием дополнительных цитологических методик.

Материал и методы. Были изучены данные цитологического материала 84 больных злокачественной мезотелиомы плевры. Центрифугаты окрашивали по методике Паппенгейма, изучали при световой микроскопии. При необходимости использовали цитоцентрифугу Cytospin-4, методики окрашивания на слизь и определение гликогена. Иммуноцитохимическое исследование проводили по стандартной методике. Для визуализации реакции антиген/антитело использовали стрептавидин-биотиновую тест-систему LSAB2, для CD-15 EnVision+ («ДАКО»). В качестве хромогена использовали DAB («ДАКО»). Для верификации новообразования был использован набор маркеров, состоящий из антител к цитокератинам (С MNF116, С AE1/AE3), CEA, Ber-EP4, Vimentin, CD-15 и HBME-1 (Mesothelial Cell). Полученные данные были сопоставлены с последующим клиническим течением заболевания с учетом данных канцер-регистра и гистологическим изучением операционного материала.

Результаты. В большинстве наблюдений диагноз вызывал затруднения. Трудности возникали при дифференцировании мезотелия и опухолевых клеток различного происхождения. При определении опухолевой природы клеток возникали затруднения в плане дифференциальной диагностики мезотелиомы и железистого рака. Дифференцировали мезотелиому с аденогенным раком в 32 наблюдениях, которые в 18 случаях с использованием дополнительных методик окрашивания в окончательном диагнозе были отнесены к мезотелиоме. В 10 из этих наблюдений был установлен диагноз аденогенного рака легкого, в 2 – рак яичника, в 2 – рак молочной железы. У 76 (90,5 %) из 84 больных определена эпителиальная мезотелиома. Бифазная мезотелиома диагностирована в 7 (8,3 %) случаях, в одном (1,2 %) – саркомоподобная. При использовании цитоцентрифуги Cytospin-4, окрасок на слизь и гликоген, иммунофенотипирования диагноз мезотелиомы был установлен у 75 больных (89,3 %). ШИК-реакция проведена в 14 наблюдениях (16,7 %) мезотелиомы, во всех случаях она была положительной. Иммуноцитохимическое исследование проведено у 48 (57,1 %) больных мезотелиомой. Во всех наблюдениях была иммунонегативная реакция на раково-эмбриональный антиген (CEA), Ber-EP4 и CD-15. Клетки опухоли иммунопозитивны на HBME-1 (Mesothelial Cell), Vimentin и цитокератины (С MNF116, С AE1/AE3). После использования иммуноцитохимического метода были уточнены критерии светооптической цитологической диагностики мезотелиомы. Если на светооптическом уровне исследования материала признаки злокачественности клеток доказаны не были, то проводить иммуноцитохимические исследования не имеет смысла. Клеточный состав мезотелиомы чрезвычайно разнообразен. При высокодифференцированной эпителиальной мезотелиоме отмечаются плотные округлые однотипные образования в виде «шаров», состоящие из мелких клеток. При эпителиальной мезотелиоме низкой дифференцировки выражен полиморфизм клеток. При умеренной дифференцировке отмечается признак «клетка – обхватывающая клетку», описанный Ги-Кхан Нгуеном и соавт., который мы не наблюдаем при железистом раке. При двухфазной мезотелиоме клеточные

скопления напоминают эпителиальные, также отмечаются клетки, подобные фибросаркоме. В саркомоподобной мезотелиоме отмечены обширные клеточные скопления из гиперхромных фибробластоподобных клеток, образующих плотные с небольшими ответвлениями структуры.

Выводы. Диагноз мезотелиомы был установлен с использованием дополнительных методов обработки и окрашивания плевральной жидкости в 89,3 %. Наиболее информативен в дифференциальной диагностике аденогенного рака и мезотелиомы иммуноцитохимический метод.

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ЖЕЛУДКА В ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

О.Г. Григорук, А.Ф. Лазарев, Л.М. Базулина

*Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул*

Рак желудка в мире является второй по значимости причиной смертности от онкологических заболеваний, в России заболеваемость раком желудка составляет 38,3 на 100 тыс. у мужчин и 17,9 на 100 тыс. у женщин. Рак желудка распространяется прорастанием опухоли, лимфогенным и гематогенным метастазированием, а также распространением в брюшной полости посредством имплантации свободных опухолевых клеток. Проявлением имплантационного метастазирования рака желудка служит карциноматоз брюшины. По данным ряда авторов, при раке желудка опухолевые элементы обнаруживаются в смывах с брюшины в 42–65 % случаев. Карциноматозный плеврит при раке желудка встречается значительно реже, чем асцит. Рак желудка относится к опухолям, редко метастазирующим в легкие, метастазы обнаруживаются только у 0,5 % больных. Гематогенные метастазы рака желудка в легких сочетаются с метастатическим плевритом, поражением лимфатических узлов корней легких и средостения.

В настоящем исследовании мы изучали цитологические характеристики метастазов рака желудка в плевральной жидкости в сопоставлении с гистологическим исследованием первичного образования.

Материал и методы. Были изучены данные цитологического материала 1597 больных с плевритом за 2002–2005 гг. Плевральные жидкости обрабатывали по стандартным методикам. Используя данные канцер-регистра ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», была уточнена локализация опухоли. Жидкости центрифугировали по стандартным методикам, окрашивали по методике Паппенгейма, изучали на световом микроскопе. В некоторых случаях использовали окраску Папаниколау, позволяющую лучше просмотреть ядерный хроматин, а также использовали возможности цитоцентрифуги Cytospin-4. При необходимости применяли методики окрашивания на слизь и определение гликогена.

Результаты. Изучен цитологический материал плевральной жидкости при метастазе рака желудка ($n=14$), ко-

торый составил 5,2 % всех карциноматозных плевритов. В 5 случаях в анамнезе был рак желудка, плевральный выпот образовался через 1 год ($n=3$), через 6 и 9 лет ($n=2$). В других случаях ($n=9$) клетки злокачественного новообразования были обнаружены у больных, впервые обратившихся за медицинской помощью. Цитологические данные в 4 случаях позволили диагностировать рак желудка. Макроскопический характер жидкости носил преимущественно серозный характер (85,7 %). В 10 наблюдениях отмечена аденокарцинома. При микроскопии обнаруживали железистоподобные структуры, неправильной формы клеточные скопления, а также отдельно лежащие клетки опухоли. Железистоподобные структуры состоят из однотипных опухолевых клеток средних или крупных размеров. Особых признаков, характерных для аденокарциномы желудка, не отмечено. Однако во всех наблюдениях характерно присутствие клеток, подобных перстневидно-клеточному раку. Перстневидно-клеточный рак цитологически констатирован в 4 наблюдениях плевральной жидкости. Особенностью этих раков является наличие опухолевых клеток, в которых ядро занимает один край клетки. Опухолевые клетки принимают форму «бочонка» и «перстня». Ядра окрашиваются интенсивно. Вакуоли со слизью, занимающей половину клеточного тела, при обычном окрашивании выглядят «пустыми», при окрашивании альциановым синим слизь окрашивается в бирюзовый цвет. Иногда эти клетки формируют рыхлые скопления, но чаще отдельно располагаются по всему препарату. Недифференцированный рак желудка в плевральной жидкости обнаружен не был.

Выводы. Метастазы рака желудка в плевральной жидкости, по нашим данным, являются причиной развития 0,9 % всех плевритов и 5,2 % карциноматозных плевритов. Клетки опухоли имеют специфические критерии, характерные для перстневидно-клеточного рака. Единичные подобные клетки нами обнаружены во всех наблюдениях рака желудка в плевральной жидкости.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ И КЛЕТОЧНО-МАТРИКСНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В АДЕНОКАРЦИНОМАХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В.В. Делекторская¹, А.Г. Перевощиков¹, Д.А. Головков¹, В.Е. Гольдберг², Н.Е. Кушлинский¹

ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва¹

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск²

Нарушение нормальной экспрессии и функционирования молекул межклеточной адгезии и компонентов внеклеточного матрикса является одним из важнейших механизмов, лежащих в основе прогрессии и метастазирования злокачественных опухолей человека.

Цель исследования – выявление особенностей экспрессии молекул межклеточной адгезии Е-кадгерина, в-катенина, CD44v6 и матриксных металлопротеиназ 2 и 9 (MMP 2 и 9) в опухолевых клетках при развитии отдаленных метастазов рака толстой кишки.

Материал и методы. В исследование были включены клинические наблюдения и материал биопсий от 129 больных раком толстой кишки, у которых в 84 случаях в различные сроки после радикальной операции развились метастазы в печени и в 45 случаях, составивших контрольную группу, отдаленные метастазы не определялись. Иммуногистохимическое окрашивание выполнено с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода на парафиновых срезах ткани первичных опухолей (n=129) и метастазов в лимфатических узлах (n=35) и печени (n=92) с использованием антител к Е-кадгерину (Clone 36B5), в-катенину (Clone 17C2) CD44v6 (Clone VFF-7), MMP 2 (Clone15W2) и MMP 9 (Clone 17B11) (“Novocastra”, Великобритания).

Результаты. Экспрессию Е-кадгерина демонстрировали раковые клетки первичных АТК (67/129, 52 %), части регионарных (8/35, 23 %) и отдаленных (18/92, 20 %) метастазов. Показано, что на поздних этапах развития заболевания наблюдается редукция экспрессии Е-кадгерина и изменение его локализации в клетке, а именно потеря мембранного окрашивания и появление цитоплазматической реакции. Снижение уровня, утрата поверхностной экспрессии или полное отсутствие Е-кадгерина были выявлены у 75 % больных раком толстой кишки с отдаленными метастазами. Подобные изменения обнаруживались как в клетках первичных опухолей, так и метастазов, удаленных в различные сроки после радикальной операции. Положительная реакция на в-катенин выявлялась в большинстве исследованных первичных опухолей толстой кишки (117/

129, 91 %) и их метастазов в лимфатических узлах (32/35, 91 %) и печени (86/92, 93 %). Увеличение цитоплазматической иммунореактивности и ядерная транслокация молекул в-катенина наблюдались в более чем 80 % опухолей, сопровождающихся развитием метастазов, а ядерная локализация белка была выше в инвазивной зоне этих опухолей. Анализ состояния кадгерин-катенинового комплекса в клетках аденокарцином толстой кишки (АТК) показал, что в большинстве неблагоприятных случаев наблюдалось сочетание высокого уровня в-катенина с минимальной экспрессией Е-кадгерина (59/84, 70 % для первичных опухолей, 22/35, 63 % для метастазов в лимфоузлах, 67/92, 73 % для метастазов в печени). Кроме того, отмечалось достоверное увеличение частоты выявления и уровня экспрессии MMP 2 и MMP 9 в опухолях, сопровождающихся развитием метастазов (p=0,021 и p=0,012 соответственно). Усиление экспрессии MMP 2 и 9 сочеталось с умеренным или низким уровнем гистологической дифференцировки опухолей. Закономерности экспрессии исследованных ферментов, свойственные первичным опухолям, сохранялись в клетках метастазов в лимфатических узлах и печени. Экспрессия молекул CD44v6 в раковых клетках наблюдалась лишь в части изученных АТК (54/129, 42 %), а также их метастазов в лимфатических узлах (9/35, 26 %) и печени (21/92, 23 %). Нам не удалось подтвердить существование зависимости между экспрессией молекул CD44v6 и метастатическим потенциалом клеток АТК.

Выводы. Полученные результаты позволяют рассматривать Е-кадгерин как маркер прогноза, утрата экспрессии которого имеет тесную взаимосвязь с метастазированием рака толстой кишки в печень. Увеличение количества ядерного в-катенина и повышенную экспрессию MMP 2 и MMP 9 в клетках аденокарцином толстой кишки можно рассматривать как дополнительные признаки, прогнозирующие повышенный метастатический потенциал опухоли. Различные модели экспрессии этих белков в клетках аденокарцином толстой кишки должны учитываться при оценке прогноза заболевания и необходимости назначения адъювантного лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

В.С. Дорошенко, А.Ф. Лазарев, С.А. Варламов

*Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул*

Цель исследования – оценить эффективность клинико-морфологических признаков для прогнозирования выживаемости больных с ПКР.

Материалы и методы. Настоящее исследование основано на анализе данных у 121 больного почечно-клеточным раком (ПКР). Всем больным была выполнена нефрэктомия в период с 1997 по 2003 г. в урологическом отделении ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Исследуемые больные почечно-клеточным раком были в возрасте от 39 лет до 81 года (средний возраст $57,6 \pm 9,3$ года). Среди них 38,1 % были женщины, 61,9 % – мужчины. Оценивали следующие признаки: размер опухоли, местную распространенность, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, отдаленные метастазы, гистологическую структуру и степень ядерной атипии ПКР. Морфологическая характеристика опухолям дана в соответствии с классификацией ВОЗ (1998) и с учетом рекомендаций, данных в Гейдельбергской классификации (1998). Во всех случаях была оценена TNM-стадия (6-е изд., 2002), прослеживалось прогрессирование заболевания. Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах по общепринятой методике, с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи и с использованием водяной бани. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к регулятору апоптоза p53, ингибитору апоптоза Bcl-2, фактору роста HER-2/neu, определяли индекс пролиферации с поликлональными антителами к ядерному антигену Ki-67. Применяли LSAB+kit (“Dako”) и EnVision (“Dako”) системы визуализации.

Результаты. При макроскопическом исследовании размеры варьировали от 2,5 до 21,5 см. Средний размер опухоли по длиннику – $8,9 \pm 3,93$ см (стандартная ошибка среднего – 0,49 см). В 3 случаях (2,5 %) встретился мультицентрический рост опухоли. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака (различной степени ядерной атипии в медуллярном варианте) встретили в 67,1 % наблюдений. Среди них первая степень ядерной атипии G1 отмечена в 48,4 %; GII – в 38,7 %; GIII – в 12,9 %. Хроматофильный (папиллярный) вариант ПКР был в 15,2 % наблюдениях. При этом варианте ПКР G1 наблюдалась в 22,2 %, GII –

в 77,8 %. Гранулярноклеточный вариант ПКР (3,8 % наблюдений) – в 33,3 % имел GII, в 66,7 % – GIII. Веретеноклеточный вариант ПКР (2,5 %) – во всех случаях был отнесен к G IV. Смешанное строение (сочетание различных вариантов ПКР) было отмечено в 11,4 %. При таком варианте ПКР G1 выявлена в 18,2 % наблюдений, GII – в 45,4 %, GIII – в 36,4 %. Не выявлено различия в размере первичного опухолевого узла в зависимости от варианта ПКР.

При анализе частоты развития отдаленных метастазов у 30,6 % больных были выявлены отдаленные метастазы в кости, легкие, печень, головной мозг, яичники, кожу и средостение. По сроку возникновения отдаленных метастазов медиана составила 13,5 мес (размах от 0 до 89 мес). Отдаленные метастазы на момент установления диагноза имели 9,9 % пациентов: среди них 83,3 % имели светлоклеточный, а 16,7 % – хроматофильный вариант ПКР. Светлоклеточный ПКР наиболее часто имел венозную инвазию, по сравнению с папиллярным ПКР. Выживаемость больных почечно-клеточным раком без выделения вариантов составила: 1-годовая – $87,9 \pm 4,1$ %; 2-летняя – $69,6 \pm 4,5$ %; 5-летняя – $54,4 \pm 5,4$ %. Пациенты с папиллярным и гранулярноклеточным вариантом ПКР жили дольше, чем пациенты со светлоклеточным ПКР. Рецидивы опухоли в первые 2 года возникли у $13,4 \pm 1,4$ % пациентов, в зависимости от варианта ПКР не выявлено. Анализ корреляции между степенью ядерной атипии и развитием отдаленных метастазов выявил прямую выраженную отрицательную корреляцию. То есть отмечена четкая зависимость развития отдаленных метастазов от степени ядерной атипии ПКР ($p < 0,05$) независимо от варианта ПКР. Проллиферативная активность опухолевых клеток (по индексу экспрессии Ki-67) изменялась в пределах от 1,8 до 16,5 %. Исследованные опухоли существенно различались по уровню ингибции апоптоза. Количество Bcl-2 позитивных клеток составило от 0,5 до 36 %. По наличию экспрессии мутантного p53 опухоли разделились на две группы: в одних экспрессия этого гена была лишь в единичных клетках, в других эти показатели достигали 15 %. Причем анализ выживаемости показал, что у больных, умерших в срок до 6 мес и до 1 года, отмечались наиболее высокие показатели индекса пролифера-

ции (до 16,5 %) в сочетании с низким уровнем экспрессии Bcl-2 (от 0 до 3,8 %).

Заключение. Выявлена значительная разница в клиническом течении у различных вариантов ПКР. Пациенты со светлоклеточным вариантом ПКР чаще имели отдаленные метастазы, венозную инвазию и худшую выживаемость в сравнении с папиллярным и гранулярноклеточным ва-

риантом ПКР. Увеличение степени ядерной атипии увеличивает риск развития отдаленных метастазов. Проведенное исследование показало взаимосвязь неблагоприятного характера течения опухолевого процесса со снижением уровня экспрессии Bcl-2, увеличением уровня экспрессии p53 и увеличением индекса пролиферации Ki-67.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Г. Жук, Ю.А. Ившина, Ю.М. Мительман

*ГУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН», г. Новосибирск
ГУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро»*

Большинство новообразований молочной железы верифицируется с помощью световой микроскопии, однако существуют диспластические процессы в виде атипической протоковой и дольковой гиперплазии, которые весьма трудны для дифференциальной диагностики с неинвазивными формами соответствующих инфильтративных раков. Для выбора адекватного лечения необходима четкая идентификация этих процессов. Злокачественный рост в отличие от доброкачественного сопровождается различными нарушениями структуры базальных мембран, вплоть до полного их исчезновения в очагах инвазии. С базальной мембраной тесно связан слой миоэпителия, наличие которого при гиперпластических процессах в молочной железе достоверно связано с доброкачественным характером.

Цель работы – сравнительное изучение миоэпителия и компонентов базальных мембран с помощью методов морфологического и иммуногистохимического анализа в морфологически сходных пролифератах доброкачественной и злокачественной природы для определения критериев их дифференциальной диагностики.

Изучены 88 случаев морфологически сходных пролифератов молочной железы. Все пациентки были обследованы с помощью общеклинических методов, им проводили маммографию, УЗИ молочных желез, пункцию объемных образований с дальнейшим цитологическим исследованием. Для световой микроскопии образцы ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону. Для иммуногистохимического анализа использовали моноклональные антитела к цитokerатину-8 (K-8), маркирующему в норме выстилающий эпителий, к цитokerатину-17 (K-17) и гладкомышечному α -актину, маркирующим миоэпителиальные клетки, а также антитела к компонентам базальных мембран ламинину и коллагену IV типа.

Гиперпластическая пролиферация эпителия может наблюдаться в протоках, кистах и/или дольках; чаще она выявляется в протоках и кистах, значительно реже в альвеолах долек молочной железы. Наиболее частой гистологической формой внутрипротокового рака молочной железы была комедокарцинома (угревидный рак). Значительно реже выявлялись другие варианты – папиллярный, солидный, стелющийся, криброзный, кистозный, гиперсекреторный. Общим для всех вариантов протоковой карциномы *in situ* диагностическим признаком было наличие в просвете «обломков» ядер, теней погибших клеток, зернистых и фрагментированных масс.

Трудности возникают при дифференциальной диагностике папиллярного внутрипротокового рака с доброкачественными папиллярными поражениями, к числу которых относятся цистаденопапилломы и пролиферативные варианты фиброзно-кистозной болезни. В папиллярном раке строма сосочков очень скудная, миоэпителиальные клетки отсутствуют, клетки, выстилающие сосочковые структуры, характеризуются потерей физиологического полиморфизма и выраженной мономорфностью. Однако ни один из этих морфологических признаков не может служить достаточным основанием для окончательного диагноза.

При иммуногистохимическом анализе сомнительных и сложных для диагностики случаев учитывали три параметра – экспрессию цитokerатинов в пролиферате, нарушение структуры базальной мембраны и слоя миоэпителия, наличие в строме отдельных групп и комплексов клеток, экспрессирующих антиген K-8 и не имеющих базальной мембраны (как признак инфильтрирующего роста). В большинстве «раковых» структур типа внутрипротоковой и внутريدольковой карцином сохранена непрерывная базальная мембрана в сочетании с K-17-положительным слоем миоэпителия. На начальных стадиях инфильтратив-

ного роста выявлялись очаговые дефекты, вздутия, разрыхления, неравномерность толщины базальной мембраны, прерывистость слоя миоэпителия. Микроинвазии, не выявленные в биоптатах гистологически, обнаружены по реакции с моноклональными антителами к миоэпителию в 15 случаях. В 4 пролифератах сосочкового типа (гистологическая картина цистаденопапилломы) отсутствовал миоэпителий в фибромускулярной ножке эпителиальных сосочков, строма которого была представлена аморфными и волокнистыми отложениями, реагирующими положительно с компонентами базальных мембран и образующими спутанную беспорядочную сеть. Выявленный иммунофенотип позволил диагностировать папиллярный рак молочной железы. При склерозирующем аденозе слой миоэпи-

телиа и базальные мембраны окаймляли все тубулярные образования и К-17-положительные клетки, лежащие поодиночке или группами в стромах. При тубулярном раке клетки экспрессировали только К-8 (но не К-17), и все «раковые» структуры полностью были лишены базальных мембран и миоэпителиальных клеток.

Таким образом, использование моноклональных и поликлональных антител к компонентам базальных мембран и миоэпителию имеет важное значение для дифференциальной диагностики цистаденопапилломы и папиллярного рака, склерозирующего аденоза и тубулярного рака, а также для раннего выявления микроочагов инфильтрирующего роста рака молочной железы.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЕ

Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева, Г.А. Франк

ФГУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Росздрава, г. Москва

Цель исследования. Одной из задач современной онкоморфологии является поиск свойств и характеристик опухолей, на основе которых можно прогнозировать течение заболевания и выбирать адекватную терапию. Целью исследования был скрининг ряда параметров, отражающих биологическую агрессивность переходноклеточного рака мочевого пузыря и выявление ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в клетках опухоли.

Материал и методы. Были изучены образцы переходноклеточного рака мочевого пузыря 32 пациентов с различной степенью риска прогрессирования: с высокой степенью – 11, с умеренной – 11 и низкой – 10. Исследование проводили на биопсийном и операционном материале, фиксированном 10 % нейтральным формалином и залитом в парафин. Иммуногистохимическое исследование проводили стандартным методом, в качестве детекционной системы применяли систему EnVision (Dako). С помощью моноклональных антител изучали экспрессию белка p53, белка ядер пролиферирующих клеток PCNA, ингибитора циклинзависимой киназы p16, белка – стимулятора клеточной пролиферации протимозина альфа (pTα). Выявление ДНК ВПЧ высокоонкогенных типов 16 и 18 проводили на парафиновых срезах методом хромогенной *in situ* гибридизации.

Результаты. Изучение пролиферативной активности показало ее увеличение в группах с умеренным и высоким

риском прогрессирования. Отмечена положительная реакция с антителами к PCNA более чем в 80 % ядер клеток опухоли в группах умеренного и высокого риска, а в группе высокого риска в нескольких образцах наблюдалась реакция более чем в 90 % клеток. Заслуживает внимания факт обнаружения опухолей с высокой пролиферативной активностью в группе низкого риска (2 из 8). Экспрессия pTα имела сходный характер с PCNA, повышение ее началось в группе умеренной степени риска, и она была максимальной (до 80 %) в группе высокого риска. В группе низкого риска также были выявлены несколько образцов с повышенной экспрессией pTα. Экспрессия p53 была найдена во всех группах, ее интенсивность имела большой разброс показателей – от 10 до 90 % меченых ядер, но гиперэкспрессия (более 60 % ядер) отмечена только в группах умеренного и высокого риска. При этом в группе низкого риска в 3 случаях было отмечено увеличение положительно окрашенных ядер до 45–50 %. Позитивное окрашивание ядер и цитоплазмы клеток карциномы с антителами к p16 мы наблюдали только в группе высокого риска, в остальных группах реакция была отрицательная. При изучении наличия ДНК ВПЧ в клетках опухолей положительная реакция с зондами на ВПЧ 16 и 18 типов была найдена в 25 % случаев только в группах умеренного и высокого риска. Выявленная нами экспрессия p16 коррелировала с наличием

ДНК ВПЧ, что может быть связано с механизмами взаимодействия вирусного генома и генома клетки.

Заключение. Высокий уровень экспрессии p53, PCNA, pTα, появление экспрессии p16 и наличие ДНК ВПЧ 16/18 типов строго коррелируют с высоким риском прогрессирования опухолевого процесса. Увеличение ин-

тенсивности экспрессии PCNA, pTα и p53 в образцах из группы низкого риска может быть связано с плохим прогнозом, в связи с этим желательно учитывать показатели биологической агрессивности опухоли для достоверного определения степени риска прогрессирования заболевания и назначения адекватной терапии.

ФОНОВЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕМ ПРОТОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер, С.В. Вторушин, С.А. Глущенко,
Е.М. Слонимская

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Цель исследования. Исследовать фоновые диспластические процессы при раке молочной железы (РМЖ) и оценить их взаимосвязь с особенностями клинического течения и прогноза заболевания.

Материал и методы. Нами исследовались особенности проявлений фоновых диспластических процессов у 72 больных раком молочной железы, у которых изучалась первичная опухоль и ткань молочной железы из четырех квадрантов. Проводилось исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином методом световой микроскопии.

Результаты. У большинства больных в ткани молочной железы выявлялась картина, представленная разными вариантами фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). Чаще всего – в 33 случаях (45,8 %) – определялось сочетание различных вариантов пролиферативной протоковой гиперплазии с непролиферативной фиброзно-кистозной мастопатией, у 6 больных (8,3 %) обнаруживалась пролиферативная дольковая гиперплазия одновременно с наличием кистозно-расширенных протоков, у 6 женщин (8,3 %) пролиферативная дольковая гиперплазия сочеталась с пролиферативной протоковой. У 26 пациенток (36,1 %) в ткани молочной железы выявлялись только кистозно-расширенные протоки. Наиболее часто (95,8 % случаев) встречаются кистозно-расширенные протоки. Протоковая гиперплазия с солидным строением внутрипротоковых пролифератов встречалась в 37,5 %, с сосочковым – в 19,4 %, с криброзным – в 15,3 % наблюдений. Мазоплазия отмечена в 6,9 % случаев, преимущественно у женщин 38–50 лет. Проллиферативная дольковая гиперплазия выявлялась не часто – в 8,3 % наблюдений. Чаще всего – в 29 случаях (40,3 %) – изменения наблюдались в трех квадрантах, в 19 (26,4 %) – в четырех, в 15 случаях (20,8 %) поражались два квадранта, и значительно реже процесс локализовался лишь

в одном квадранте – у 8 пациенток (11,1 %). Кистозно-расширенные протоки чаще встречались в верхне-внутреннем квадранте (по сравнению с верхне-наружным) ($\chi^2=3,61$; $p=0,05$). Проллиферативная дольковая гиперплазия чаще наблюдалась в нижне-наружном квадранте по сравнению с нижне-внутренним, который не поражался вовсе ($\chi^2=4,11$; $p=0,04$). Другие формы ФКБ обнаруживались в разных квадрантах приблизительно с одинаковой частотой. Кистозно-расширенные протоки преимущественно выявлялись у больных старше 50 лет по сравнению с пациентками до 40 и 41–50 лет ($\chi^2=7,65$; $p=0,0057$ и $\chi^2=4,42$; $p=0,035$). Проллиферативная протоковая гиперплазия с солидным строением внутрипротоковых пролифератов чаще наблюдалась у пациенток 41–50 лет по сравнению с больными сравниваемых групп (старше 50 лет – $\chi^2=4,06$; $p=0,044$; моложе 40 лет – $\chi^2=3,06$; $p=0,08$). Мазоплазия в основном регистрировалась у женщин до 50 лет с сохраненной менструальной функцией и не встречалась у больных РМЖ старше 50 лет ($\chi^2=7,65$; $p=0,006$ и $\chi^2=9,12$; $p=0,003$). У всех больных был диагностирован инфильтративный РМЖ. При этом в большинстве наблюдений определялся инфильтрирующий протоковый рак – у 60 (83,3 %) пациенток, значительно реже инфильтрирующий дольковый – у 8 (11,1 %) больных, и у 4 (5,6 %) обнаружены редкие формы (слизистый, солидный, криброзный). Для изучения зависимости гистологического фенотипа РМЖ от варианта фоновой патологии проводилось сопоставление встречаемости отдельных форм фиброзно-кистозной болезни и гистологических вариантов протокового и инфильтративного компонентов опухоли. Различия были обнаружены только при сочетании протоковой и дольковой гиперплазии. При данном варианте фоновой патологии чаще выявлялись солидные структуры в инфильтративном компоненте РМЖ ($\chi^2=4,33$; $p=0,037$). Подобная

закономерность наблюдалась только для центральных отделов опухоли и отсутствовала по периферии. Согласно результатам нашего исследования, метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлялись одинаково часто как у пациенток с наличием различных вариантов пролиферативных форм диспластических процессов, так и у больных с непролиферативной формой ФКБ. Проводилось сравнение частоты лимфогенного метастазирования у больных с различными вариантами дисгормональных процессов и локализацией первичного опухолевого узла в правой или левой молочной железе. Оказалось, что у пациенток с поражением правой молочной железы при наличии пролиферативной протоковой гиперплазии достоверно чаще выяв-

ляются лимфогенные метастазы ($\chi^2=3,75$; $p=0,05$). При левосторонней локализации РМЖ подобной закономерности не отмечено.

Заключение. Некоторые формы фиброзно-кистозной болезни имеют избирательную локализацию и взаимосвязаны с типом инфильтративного компонента РМЖ. Непролиферативная протоковая форма ФКБ чаще обнаруживается в верхне-внутреннем квадранте, а пролиферативная дольковая гиперплазия – в нижне-наружном. На фоне сочетания пролиферативной протоковой и дольковой гиперплазии чаще наблюдается солидное строение инфильтративного компонента рака молочной железы.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССА НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ АДЕНОКАРЦИНОМАХ ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ МАРКЕРОВ Her2/neu, Ki-67 и p53

В.Т. Зорькин², А.Ф. Лазарев¹, В.В. Климачев², И.П. Бобров², А.М. Авдалян²

*Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Барнаул¹
Кафедра патологической анатомии АГМУ, г. Барнаул²*

Цель исследования. Изучение распределения и сравнительный анализ биомолекулярных маркеров Her2/neu, Ki-67 и p53 в аденокарциномах желудка различной степени дифференцировки с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили желудки, удаленные у 65 больных с регионарными лимфатическими узлами, оперированных в Алтайском филиале РОНЦ РАМН с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы. Из них у 27 выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 38 регионарные метастазы отсутствовали. В работе использовали антитела к антигену, ассоциированному с ядрами пролиферирующих клеток (Ki-67), антитела к онкобелку человека C-erbB-2/Her2/neu и антитела к гену – опухолевому супрессору p53 (все антитела «DAKO» LSAB^R Kits) по стандартным иммуноморфологическим методикам.

Результаты. При анализе экспрессии маркеров отмечали достоверное повышение плотности внутриопухолевых микрососудов (ВОМС) и пролиферативной активности эндотелиоцитов и опухолевых клеток аденокарцином при появлении метастазов в регионарных лимфатических узлах. Так, в раках без метастазов плотность ВОМС составила $0,7 \pm 0,1$ в мм², а в первичных опухолях с наличием метастазов – $1,8 \pm 0,1$ в мм² ($p<0,05$). Индекс мечения

Ki-67 пролиферирующих клеток эндотелия увеличивался с $25,8 \pm 3,1$ % в случаях без наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах до $67,9 \pm 3,6$ % в метастазирующих карциномах ($p<0,05$). Известно, что онкоген C-erbB-2 контролирует транскрипцию основного активатора ангиогенеза VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), активируя его синтез. VEGF, в свою очередь, повышает проницаемость сосудов, усиливает пролиферацию эндотелиоцитов и увеличивает количество активных раковых клеток, способных к инвазии и метастазированию. В исследованных нами неметастазирующих карциномах отмечали низкую экспрессию Her2/neu, а в карциномах с метастазами в регионарных лимфатических узлах – гиперэкспрессию Her2/neu. В то же время экспрессия p53 была достоверно выше в неметастазирующих раках ($64 \pm 6,4$ %), чем в карциномах с метастазами в лимфатических узлах ($16,5 \pm 6,3$ %, $p<0,05$). Известно, что ген p53 ингибирует ангиогенез через активацию тромбоспондинов и подавление VEGF. Для опухолевого неоангиогенеза ключевым моментом является инактивация гена p53. Индекс мечения маркером Ki-67 опухолевых клеток неметастазирующих аденокарцином составил $19,8 \pm 3,3$ %. При появлении метастазов в регионарных лимфатических узлах индекс мечения Ki-67 раковых клеток достоверно повышался до $44,4 \pm 2,5$ % ($p<0,05$).

Заключение. Для метастазирующих аденокарцином по сравнению с неметастазирующими опухолями характерны возрастание плотности ВОМС, усиление экспрессии маркера Her2/neu опухолевыми клетками, понижение

уровня экспрессии p53, увеличение активно пролиферирующего пула раковых клеток и эндотелиоцитов, меченых Ki-67. Применение данных иммуномаркеров дает возможность прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ В КЛЕТКАХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ИЗОБРАЖЕНИЙ И ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ ОКРАШИВАНИЯ

Д.С. Кобяков¹, А.Ф. Лазарев², В.В. Климачёв³

МЛПУ «Когалымская городская больница», г. Когалым¹
Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Барнаул²
Алтайский медицинский университет, г. Барнаул³

Определение площади ядрышковых организаторов с использованием компьютерных программ анализа изображений является объективным методом диагностики. Однако окрашивание серебром ядрышковых организаторов протекает крайне вариабельно и требует стандартизации как условий окрашивания, так и морфометрического исследования. Для решения последней задачи используют соотношение морфометрических данных в изучаемых клетках с аналогичными в непролиферирующих клетках, например, малых лимфоцитах, которые служат контролем окрашивания.

Цель исследования – изучение активности ядрышковых организаторов с использованием компьютерного анализа изображений и внутреннего контроля окрашивания в эпителиальных опухолях толстой кишки.

Исследована 51 аденома ректосигмоидного отдела толстой кишки, полученная после проведения эндоскопической полипэктомии. В тубулярных (26) и тубулярно-ворсинчатых (25) аденомах легкая, умеренная и выраженная дисплазия встречалась соответственно в 14; 8; 4 и 7; 13; 5 случаях. Средний возраст пациентов с аденомой составил 59,2 года (25–75 лет), 24 женщины и 27 мужчин. Также исследованы биопсии 5 высокодифференцированных аденокарцином (средний возраст пациентов 58,2 года, 41–70 лет) и 10 случаев неизменной слизистой оболочки толстой кишки (средний возраст пациентов 55,5 года, 45–79 лет). Кусочки ткани фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине. После стандартной депарафинизации срезы толщиной 2 мкм автоклавировали при 120°C 20 мин в 0,01 М цитратном буфере (pH=6,0). После охлаждения помещали в 2н. муравьиную кислоту на 12 мин при комнатной температуре. Окрашивали по одностадийной методике (Ploton

D. et al., 1986), в течение 16 мин при 37°C. В каждом случае с 10 полей зрения микроскопа при увеличении $\times 1000$ (200 клеток) получали цифровые изображения. Изображения анализировали в программе Leica QWin 2.0, автоматически определяя индекс площади гранул серебра в ядрах клеток как отношение площади гранул серебра в ядрах эпителиальных клеток к площади гранул серебра в ядрах малых лимфоцитов этого же среза (внутренний контроль окрашивания). Статистический анализ полученных результатов осуществляли в программе STATISTICA 6.0, данные представляли в виде медианы и интерквартильного интервала, использовали непараметрические методы: U-тест Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена (r).

В нижних 2/3 крипт слизистой оболочки индекс площади гранул серебра в ядрах клеток составил 2,33 (2,18–2,55). В аденоме толстой кишки индекс площади гранул серебра составил 3,38 (2,91–3,83): тубулярного типа строения – 3,29 (2,89–3,59), тубулярно-ворсинчатого – 3,67 (3,03–4,14). В очагах легкой, умеренной и выраженной дисплазии аденомы индекс площади гранул серебра равнялся – 2,88 (2,64–3,17); 3,59 (3,36–3,88) и 4,10 (3,78–4,29) соответственно, в высокодифференцированной аденокарциноме – 4,50 (4,44–4,51). Определены статистически значимые отличия индекса площади гранул серебра в ядрах клеток между нижними 2/3 крипт неизменной слизистой оболочки и легкой дисплазией ($p=0,002$), а также легкой и умеренной дисплазией ($p<0,001$); умеренной и выраженной дисплазией ($p=0,008$); выраженной дисплазией и высокодифференцированной аденокарциномой ($p=0,02$). Отсутствовали статистически значимые отличия между аденомой тубулярного и тубулярно-ворсинчатого

типа строения ($p=0,09$). Индекс площади гранул серебра в ядрах эпителиальных клеток аденомы толстой кишки имел статистически значимую корреляцию с выраженностью дисплазии эпителия ($r=0,82$; $p<0,001$), с гистологическим типом строения корреляция не имела статистической значимости ($r=0,25$, $p>0,05$).

В ряду неизменной слизистой оболочка (нижние 2/3 крипт) – легкая – умеренная – выраженная дисплазия – высокодифференцированная аденокарцинома происходит статистически значимое увеличение индекса площади яд-

рышковых организаторов. Использование внутреннего контроля окрашивания, при определении площади ядрышковых организаторов в ядрах клеток эпителиальных опу-холей толстой кишки, позволяет стандартизировать морфометрическое исследование. Определение индекса площади ядрышковых организаторов с использованием компьютерного анализа изображений и внутреннего контроля окрашивания может служить дополнительным, объективным критерием при дифференциальной диагностике дисплазии в аденоме и рака толстой кишки.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ (ПО ИССЛЕДОВАНИЮ АНТИГЕНА Ki-67 И АКТИВНОСТИ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ) В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Д.С. Кобяков¹, А.Ф. Лазарев², В.В. Климачёв³

*МЛПУ «Когалымская городская больница», г. Когалым¹
Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Барнаул²
Алтайский медицинский университет, г. Барнаул³*

В настоящее время результаты диагностики дисплазии эпителия в аденоме толстой кишки имеют низкую воспроизводимость, что связано со значительной долей субъективизма диагностического процесса.

Целью исследования явилось изучение экспрессии антигена Ki-67 и количества ядрышковых организаторов как объективных маркеров пролиферативной активности в эпителиальных опухолях толстой кишки.

Исследована 51 аденома ректосигмоидного отдела толстой кишки, полученная после проведения эндоскопической полипэктомии. В тубулярных (26) и тубулярно-ворсинчатых (25) аденомах легкая, умеренная и выраженная дисплазия встречалась соответственно в 14; 8; 4 и 7; 13; 5 случаях. Средний возраст пациентов с аденомой составил 59,2 года (25–75 лет), 24 женщины и 27 мужчин. Также исследованы биопсии 5 высокодифференцированных аденокарцином (средний возраст пациентов 58,2 года, 41–70 лет) и 10 случаев неизменной слизистой оболочки толстой кишки (средний возраст пациентов 55,5 года, 45–79 лет). Кусочки ткани фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине. После стандартной депарафинизации срезы толщиной 2 мкм автоклавировали при 120°C 20 мин в 0,01 М цитратном буфере (pH=6,0). После охлаждения помещали в 2н. муравьиную кислоту на 12 мин при комнатной температуре. Окрашивали по одностадийной методике (Ploton D. et al., 1986), в течение 16 мин при 37°C. В каждом случае подсчитывали количество гранул серебра в 100–120 ядрах эпителиальных клеток, в 10 полях зрения, при увеличении

х1000. Иммуногистохимическое определение антигена Ki-67 проводили на срезах толщиной 4 мкм. После стандартной депарафинизации срезы автоклавировали при 120°C 20 мин в 0,01 М цитратном буфере (pH=6,0), после охлаждения помещали в 3 % раствор перекиси водорода (при +4°C) на 20 минут. Инкубация с первичными антителами к антигену Ki-67 (клон MIB-1, «Dako») в разведении 1:400 длилась 18–24 ч (при +4°C), иммунное окрашивание проводили стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом («Dako», LSAB+ Kit, HRP), в качестве хромогена использовали раствор 3,3-диаминобензидина («Dako», Liquid DAB+). В каждом случае исследовали 1000 эпителиальных клеток, в 5–7 полях зрения, при увеличении х400. Определяли индекс метки (ИМ) Ki-67 – количество положительно окрашенных ядер клеток от общего количества подсчитанных клеток, в процентах. Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе STATISTICA 6.0, данные представляли в виде медианы и интерквартильного интервала, использовали непараметрические методы: U-тест Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена (r).

В нижних 2/3 крипт слизистой оболочки (пролиферативный компартмент) количество гранул серебра в ядрах клеток составило 5,3 (4,9–5,5), ИМ Ki-67 – 32,4 % (29,4–34,3 %). В очагах легкой, умеренной и выраженной дисплазии содержание гранул серебра равнялось 6,5 (6,1–7,0), 10,4 (9,7–11,1) и 16,6 (15,0–17,6) соответственно, а в высокодифференцированной аденокарциноме – 21,1 (20,1–21,9).

ИМ Ki-67 в очагах легкой, умеренной и выраженной дисплазии составил соответственно 10,6 % (7,3–25,2%), 25,3 % (22,0–28,8%) и 34,8 % (32,7–38,0 %), в высококодифференцированной аденокарциноме – 42,2 % (41,0–44,6 %).

Определены статистически значимые отличия количества гранул серебра в ядрах клеток между пролиферативным компартментом крипт и легкой дисплазией ($p=0,001$), а также легкой и умеренной дисплазией ($p<0,001$); умеренной и выраженной дисплазией ($p<0,001$); выраженной дисплазией и высококодифференцированной аденокарциномой ($p=0,009$). В ряду легкая – умеренная – выраженная дисплазия – высококодифференцированная аденокарцинома происходило статистически значимое увеличение ИМ Ki-67 ($p<0,001$). По сравнению с пролиферативным компартментом слизистой оболочки ИМ Ki-67 оказался ниже в очагах легкой и умеренной дисплазии ($p<0,001$), в очагах выраженной дисплазии не отличался в тубулярной аденоме

($p=0,40$) и выше в тубулярно-ворсинчатой ($p=0,04$). Выраженность дисплазии эпителия аденомы имела статистически значимую корреляцию с ИМ Ki-67 ($r=0,78$; $p<0,001$) и количеством гранул серебра в ядрах клеток ($r=0,92$; $p<0,001$). Результаты исследования ИМ Ki-67 и количества гранул серебра в ядрах клеток имели статистически значимую корреляцию ($r=0,71$; $p<0,001$). В ряду легкая – умеренная – выраженная дисплазия – высококодифференцированная аденокарцинома увеличивается количество Ki-67-положительных клеток и ядрышковых организаторов в ядрах клеток. Активность ядрышковых организаторов коррелирует с экспрессией антигена Ki-67. Количественный подсчет Ki-67-положительных клеток и ядрышковых организаторов может служить дополнительным, объективным критерием при дифференциальной диагностике дисплазии в аденоме и рака толстой кишки.

РОЛЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ

Т.Э. Кочегарова, В.П. Гордиенко, Т.И. Любезнова, Н.Н. Новожилова, Н.В. Ефимцева, Я.В. Саламасова, О.А. Крахмалева, Е.В. Плясов

ОГУЗ «Амурский областной онкологический диспансер», г. Благовещенск

Диагностика костных опухолей требует сопоставления данных клиники с учетом возраста пациента, локализации процесса, анамнестических данных, рентгенологических особенностей и результатов морфологического исследования. Для морфологического диагноза важно знание рентгенологической картины в каждом конкретном случае. Именно цито-рентгенологические данные позволяют провести дифференциальную диагностику злокачественных новообразований кости с доброкачественными опухолями, а также с другими патологическими процессами, протекающими в костях (системные онкогематологические процессы, опухолеподобные процессы и т.д.). Морфологическая диагностика является определяющей в плане постановки диагноза, выборе метода лечения у больных новообразованиями костей. Цитологический метод является одним из наиболее быстрых и доступных методов морфологической диагностики опухолей костей. Применительно к диагностике патологических процессов костей очевидны его преимущества. Они заключаются в возможности получения материала из труднодоступных областей, а также в скорости получения информации без проведения декальцинации. Материал для цитологического исследования может быть получен при пункции, трепанобиопсии, откры-

той биопсии, при оперативном вмешательстве. В своей повседневной практике нам приходится встречаться с редкой нозологической формой заболевания – множественной миеломой, характеризующейся необычностью развития ее клинической картины (как правило, деструктивные процессы развиваются в ребрах, грудине, позвоночнике, эпифизах трубчатых костей, костях черепа). Больная П., 68 лет, при направлении в ООД с диагнозом: саркома лопатки? предъявляла жалобы на образование в области правого плечевого сустава, боли, резкое ограничение подвижности верхней конечности, общую слабость. Анамнез с марта 2004 г., когда впервые без видимых причин появились боли в плечевом суставе. По месту жительства был выставлен диагноз: застарелый перелом. В результате проведенного физиотерапевтического лечения отмечалось значительное ухудшение самочувствия больной; появилась деформация в области плечевого сустава. При осмотре визуально определяется деформация в области правого плечевого сустава, правая рука приведена к туловищу в локтевом сгибании. При пальпации головка плечевой кости вне суставной впадины; пальпация, пассивные движения резко болезненны, активная подвижность практически отсутствует. В проекции акромиально-ключичного сочленения – мягкотканное образование без четких границ, до 7,0 см в диаметре, кожа над ним не изменена. При оценке крови отмечалась анемия, лейкопения, повышенная СОЭ. Плаз-

матические клетки в периферической крови не выявлены. В плане диагностического поиска была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) образования в области акромиально-ключичного сочленения с цитологическим исследованием, которое позволило определить ход дальнейших действий. В мазках: на фоне элементов крови отмечено обилие плазмочитов и плазмобластов. При исследовании их в световой микроскоп (Биолам) не определяются какие-либо специфические отличия от нормальных плазматических клеток. Морфологический субстрат однотипен. Отмечаются некоторые колебания величины клеток и ядер. Ядра округлой или овальной формы имеют грубую колесовидную почерченность и располагаются эксцентрично. Цитоплазма окрашена в интенсивно синий цвет, с ясно выраженной перенуклеарной зоной просветления. На рентгенограмме костей свода и лицевого черепа определяются мягкие (от 0,2 до 0,8 см в диаметре) множественные резко контурированные очаги разрежения костной структуры на фоне неизменной окружающей ткани. На рентгенограмме правой лопатки и правого плечевого

сустава отмечается полная деструкция акромиального отростка лопатки. В теле правой плечевой кости отмечаются множественные участки деструкции костной ткани, что позволило сделать заключение о рентгенологических признаках миеломной болезни. Таким образом, сочетание двух из трех основных критериев: первого (обязательного) – плазмноклеточной инфильтрации в цитологических препаратах пораженной ткани и второго – остеолитических поражений скелета, вследствие вымывания кальция остеокластактивирующим фактором, который секретируют плазматические клетки, с учетом клинической картины дало нам возможность постановки диагноза миеломной болезни в амбулаторных условиях и определения дальнейшей тактики лечения. Пациентка была направлена в отделение гематологии АОКБ, где после подтверждения диагноза путем стерильной пункции (плазматические клетки – 86,2 %), прошла курс ПХТ: преднизолон 25 mg, циклофосфан 400 mg, ретоболит 1,0 в/м № 4.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЛИМФОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А. Кулаев

Челябинская государственная медицинская академия

Злокачественная лимфома щитовидной железы до настоящего времени является мало изученным заболеванием, неизвестным широкому кругу медицинской общественности (Романчишен А.Ф. и соавт., 2003).

Цель исследования – описать морфологическую характеристику злокачественных лимфом щитовидной железы.

Материал и методы. Проанализированы данные историй болезней и результаты патоморфологического исследования операционного материала 76 больных лимфомой щитовидной железы за период с 1969 по 2003 г. Лимфомы щитовидной железы составили 2,7 % от общего числа больных злокачественными новообразованиями данного органа. Гистологические срезы операционного материала окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, импрегнировались солями серебра по Футу. Применялся иммуноморфологический метод с использованием моноклональных антител к общелейкоцитарному антигену (CD45), антигенам Т-клеток (CD3), В-клеток (CD20), макрофагов (CD68).

Результаты. Заболеваемость злокачественной лимфомой щитовидной железы в 1975 г. составляла 0,03; в 1990 г. – 0,12; в 2003 г. – 0,07 на 100 тыс населения. Среди больных было 57 женщин (75 %), средний возраст – $63,2 \pm 1,8$ года и

19 мужчин, средний возраст – $53,2 \pm 5,8$ года. Опухоль в большинстве случаев (71,4 %) занимала обе доли щитовидной железы. Одностороннее поражение встречалось значительно реже – у 28,6 % пациентов. Изолированное поражение щитовидной железы без вовлечения в опухолевый процесс лимфатических узлов зарегистрировано лишь у 27 больных (35,5 %). У 55,6 % больных на момент оперативного вмешательства опухоль расценена как неоперабельная. По системе Ann-Arbor у 80,9 % больных лимфомы расценены как опухоли IV стадии. Развитие лимфомы щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита зарегистрировано у 48 пациентов (63 %).

Макроскопически опухоль обычно бело-серого, белозерого цвета, однородного вида на срезе, с нечеткими границами, как правило, полностью замещает ткань пораженной доли щитовидной железы и проникает в окружающую клетчатку. Тип роста лимфом у 74 обследованных больных был диффузный, лишь у двух больных были нодулярные (фолликулярные) лимфомы.

Гистоархитектоника опухолевой ткани и цитологические черты аналогичны таковым опухолей, развившихся в органах лимфоидной системы, но с дополнением их специфическими чертами, определяемыми ростом опухоли в структурах данного органа и фоновым процессом в нем.

Опухолевая ткань выглядит сплошным полем клеток, проникающим на периферии опухоли между структурами железы, инвазирующим капсулу железы и окружающую клетчатку. Для опухоли характерно разобщение фолликулярного эпителия и тесное перемешивание его с неопластическими клетками, что может быть причиной ошибочного расценивания лимфомы в качестве недифференцированного рака щитовидной железы. Характерно также проникновение и заполнение опухолевыми клетками просвета фолликулов железы. Клетки лимфомы инвазируют стенки сосудов как в самом опухолевом узле, так и в прилегающей к нему ткани. При выраженном фибробластическом процессе в опухоли картина существенно меняется и может вызывать подозрение на новообразование другой природы. В таких случаях возможно формирование альвеолярных, трабекулярных структур, тяжелей опухолевых клеток, поделенных тонкими волокнами соединительной ткани. В некоторых опухолях фиброз может быть значительным. Некрозы в опухолях обнаруживаются редко. Цито-

логические черты определяются гистологическим типом лимфомы. Митозы обнаруживаются часто и в значительном количестве. Опухолевые клетки демонстрируют позитивную реакцию на общелейкоцитарный маркер – на антитела к CD20. Макрофаги в опухолевой ткани обнаруживаются в виде одиночных клеток или групп, иммунореактивны на антитела к CD68. Большинство клеток лимфомы CD3 негативны. Самым частым гистологическим типом являлась крупноклеточная лимфома, диагностированная у 27 больных (35,5 %), далее по частоте следовали: лимфоплазмочитарная лимфома – 19 больных (25,0 %), лимфобластная лимфома – 17 больных (22,4 %), пролимфоцитарная лимфома – 13 больных (17,1 %).

Заключение. Таким образом, злокачественная лимфома щитовидной железы характеризуется агрессивным клиническим течением, в 64,5 % протекает с вовлечением в процесс лимфатических узлов, в 63 % развивается на фоне аутоиммунного тиреоидита.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОКАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А. Кулаев

Челябинская государственная медицинская академия

Цель исследования – описать клинико-морфологическую характеристику микрокарцином щитовидной железы.

Материал и методы. Согласно гистологической классификации ВОЗ опухолей щитовидной железы (1986) «Папиллярная микрокарцинома – это папиллярный рак до 1 см или менее в диаметре». Из 2232 обследованных больных опухоли, соответствующие этому критерию, диагностированы у 141 больного (6,3 %). Проведены патоморфологические исследования операционного материала и анализ данных историй болезней 141 пациента с микрокарциномами щитовидной железы. Гистологические срезы операционного материала окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, импрегнировались солями серебра по Футу.

Результаты. Из 1549 больных с папиллярной карциномой микрокарцинома диагностирована у 124 пациентов (8,0 %). Среди них – 117 женщин и 7 мужчин, соотношение ж/м – 16,7. Средний возраст женщин – $46,25 \pm 2,74$ года (11–73 года), мужчин – $32,6 \pm 5,19$ года (15–56 лет). В большинстве случаев микрокарциномы были представлены узелками от 0,1 до 0,3 см в диаметре, в части случаев –

до 8 мм или 1 см в диаметре. Гистоархитектоника и цитологические черты микрокарцином аналогичны таковым типичной папиллярной карциномы.

Из 858 больных, у которых папиллярные карциномы возникли в «неизменной» щитовидной железе, микрокарциномы диагностированы у 29 пациентов (3,37 %). Среди 488 больных с карциномой, возникшей на фоне коллоидного зоба, микрокарцинома выявлена у 67 больных (13,72 %). У 132 больных с карциномой, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита, микрокарциномы обнаружены у 8 пациентов (6,06 %). Из 69 больных с папиллярной карциномой, протекавшей в сочетании с диффузным токсическим зобом, микрокарцинома выявлена у 20 пациентов (28,98 %). Из 124 больных с папиллярной микрокарциномой у 109 пациентов опухолевый процесс был представлен только одиночными узелками микрокарцином, а у 15 пациентов микрокарциномы были одними из нескольких опухолевых узлов при мультицентрических карциномах. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов при папиллярных микрокарциномах зарегистрированы у 10 пациентов (8,06 %). У 9 пациентов было поражение одной группы лимфатических узлов, у

одного – двух групп. Отдаленные метастазы ни у одного больного не были выявлены.

Из 596 пациентов с этой формой опухоли фолликулярные микрокарциномы диагностированы у 15 больных (2,5 %). Из них 14 женщин, средний возраст – $52,3 \pm 2,6$ года и 1 мужчина 32 лет. В трех случаях микрокарциномы были составной частью мультицентрической опухоли, у 12 больных – единственным проявлением опухолевого процесса. В 9 случаях опухолевые узелки были в пределах 0,2–0,5 см, у 3 больных – около 1 см диаметром. В большинстве случаев микрокарциномы имели типичное для фолликулярной карциномы строение, у трех больных они целиком были представлены эпителием оксифильного (онкоцитарного) типа. У 6 больных микрокарциномы возникли на фоне неопухолевой патологии щитовидной железы, у 4 – на фоне коллоидного зоба, у 2 – на фоне аутоиммунного тиреоидита. У 9 больных микрокарциномы возникли в «неизменной» железе. Метастазы в регионарные лимфатические узлы и отдаленные метастазы у больных с фолликулярными микрокарциномами не были зарегистрированы.

Медуллярные микрокарциномы диагностированы у двух больных в составе мультицентрического новообразования. Это были две женщины 50 и 53 лет с T_2 стадией первичной опухоли. У одной из них в правой доле, у другой в левой доле щитовидной железы были обнаружены узелки медуллярной карциномы 0,5 см диаметром и узлы до 1,5 см диаметром соответственно. Микроскопическое строение медуллярных микрокарцином не имело отличий от типичной медуллярной карциномы.

Заключение. Папиллярный рак является наиболее частым гистологическим вариантом микрокарцином. Частота выявления папиллярных микрокарцином зависит от фонового состояния щитовидной железы. Статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) они регистрировались в сочетании с коллоидным зобом и диффузным токсическим зобом в сравнении с микрокарциномами, возникшими в неизменной железе. В свою очередь, достоверно чаще ($p < 0,05$) микрокарциномы выявлялись в сочетании с диффузным токсическим зобом, чем с коллоидным зобом и аутоиммунным тиреоидитом.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (ER) И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (PR) В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Е.Д. Курцхалидзе, Л.Д. Зыкова, А.Э. Али-Риза, А.К. Кириченко, А.Н. Смирнов

Красноярская государственная медицинская академия

Цель. Показать гормональную зависимость злокачественной опухоли молочной железы путем исследования уровня экспрессии ER и PR иммуногистохимическим методом.

Материал и методы. Архивы протоколов иммуногистохимических исследований рака молочной железы за 2003, 2004, 2005 гг. патологоанатомического отделения Железнодорожной больницы ст. Красноярск.

Результаты. Всего было изучено 267 протоколов иммуногистохимических исследований, в том числе 44 исследования в 2003 г., 97 – в 2004 г., 126 – в 2005 г. При распределении по возрастным группам в среднем за 3 года наибольший процент новообразований молочной железы определялся у женщин в возрасте 50–59 лет (34,5 %), так же как и отдельно по годам: в 2003 г. – 25 %, в 2004 г. – 36,1 %, в 2005 г. – 42 %. Наименьшее число женщин с этой патологией в среднем приходится на возраст 20–29 лет – 2 % и 70–79 лет – 0,3 % (1 случай), что соответствует отдельно по годам в 2003 г. – 2,3 %, в 2004 г. – 2,1 %, в 2005 г. – 1,6 %.

По среднему значению наиболее встречаемая стадия рака молочной железы – ПИБ (18,2 %), но отдельно по годам превалирует ПИА–Б стадия. За 3 года иммуногистохимических исследований выявлено, что положительный уровень экспрессии ER в опухолях составил 64,3 %, PR – 63,8 % от общего количества исследуемого материала. В новообразованиях молочной железы с положительным уровнем экспрессии ER и PR за 2003 г. насчитывается 75 % и 77,3 %; за 2004 г. – 70,1 % и 64,9 %, за 2005 г. – 47,7 % и 49,2 % соответственно. Уровень экспрессии ER и PR в опухолях молочной железы определился в наибольшей степени – слабый (+) – 26,5 % и 35,9 %. При определении зависимости между возрастом и уровнем экспрессии ER и PR получены следующие результаты: наибольший процент уровня экспрессии ER и PR в опухолях проявился в возрастной группе 50–59 лет – 21,4 % и 18,7 %.

Выводы. При распределении материала исследования по возрастным группам выделили группу риска – 50–59 лет. Данные этого исследования по возрастным показателям

телям совпадают как с данными Красноярского края, так и с мировыми показателями. Наиболее часто встречаемая клиническая стадия рака молочной железы – ШБ. От общего количества обследуемых, обратившихся в период 2003–2005 гг., доля женщин с гормонозависимым раком молочной железы выше, чем с гормонально независимой злокачественной опухолью. Из всего объема исследуемого материала наибольшее количество составляют опухоли со

слабым уровнем экспрессии ER и PR. Наибольшая чувствительность ER и PR в опухолях проявилась в возрасте 50–59 лет. Это можно объяснить тем, что с возрастом концентрация эндогенного эстрогена в организме женщины увеличивается, и уровень экспрессии ER и PR в опухолях молочной железы возрастает. У женщин в возрасте 20–29 лет самый низкий процент положительного уровня экспрессии ER и PR в опухолях молочной железы.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (ER) И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (PR) В СОСКОБАХ ЭНДОМЕТРИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Е.Д. Курцхалидзе, Л.Д. Зыкова, А.Э. Али-Риза, А.Н. Кириченко, А.Н. Смирнов

Красноярская государственная медицинская академия

Цель исследования. Показать гормональную зависимость формирования железисто-кистозной гиперплазии и опухоли эндометрия путем исследования уровня экспрессии ER и PR иммуногистохимическим методом.

Материал и методы. Для проведения исследования были использованы архивные данные иммуногистохимических исследований соскобов эндометрия за 2003, 2004, 2005 гг. патологоанатомического отделения Железнодорожной больницы ст. Красноярск.

Результаты. Было изучено 188 протоколов иммуногистохимических исследований эндометрия у женщин: в 2003 г. – 103; в 2004 г. – 62; в 2005 г. – 23, при этом были выявлены следующие морфологические изменения эндометрия: железисто-кистозная гиперплазия эндометрия – 88,28 %, миома матки – 5,31 %, аденокарцинома – 1,59 %. Средний возраст обратившихся женщин за три года составил – 31,6 года. Наибольший процент приходится на возрастную группу 30–39 лет – 58,65 %, в 2003 г. – 62,13 %; в 2004 г. – 66 %, в 2005 г. – 47,82 %.

При исследовании уровня экспрессии ER в эндометрии выявлено, что положительный уровень экспрессии ER в среднем составил 91,5 %, что по годам составляет: в 2003 г. – 94,18 %; в 2004 г. – 89 %; в 2005 г. – 91,32 %. Наиболее часто выявляемым уровнем экспрессии у женщин является умеренная экспрессия (++) , в среднем – 49,37 %, распределение по годам: в 2003 г. – 45,63 %; в 2004 г. – 55 %; в 2005 г. – 47,82 %. При исследовании PR в эндометрии положительный уровень экспрессии составил в среднем – 92 %, что по годам составляет: в 2003 г. – 92,24 %; в 2004 г. – 88 %; в 2005 г. – 95,66 %. Наиболее выявляемым уровнем экспрессии PR у женщин является умеренная экспрессия (++) , в среднем – 55,74 %, распределение по годам: в 2003 г. – 44,66 %; в 2004 г. – 53 %; в 2005 г. – 69,56 %.

При определении соотношения между уровнем экспрессии ER и возрастом оказалось, что в возрастной группе 20–29 лет наибольший процент (53,48 %) с умеренной экспрессией (++) , так же как и в возрастной группе 30–39 лет – 52,72 %. В группе 40–49 лет уровень экспрессии высокий (+++) – 50 %, а в группе 50–59 лет – между умеренной (++) и высокой (+++) экспрессией. При определении соотношения между уровнем экспрессии PR и возрастом оказалось, что во всех возрастных группах уровень экспрессии умеренный: в группе 20–29 лет – 55,81 %; 30–39 – 48,18 %; 40–49 лет – 62,5 %; а в возрастной группе 50–59 лет он составляет 100 %.

Выводы. При исследовании протоколов иммуногистохимических исследований установлено, что наиболее часто морфологически диагностируемая патология у женщин – хроническая гиперплазия эндометрия, что является предраковым состоянием для эндометрия. Среди всего исследуемого материала наиболее часто встречается (как за три года, так и отдельно по годам) возрастная группа 30–39 лет, которую в основном составили женщины с клиническим диагнозом «хроническая гиперплазия эндометрия». Общее количество женщин с положительным уровнем экспрессии ER и PR в эндометрии составило 91,5 % и 92 % соответственно от общего количества обратившихся женщин. Наиболее часто встречаемый уровень экспрессии в эндометрии – умеренная экспрессия ER и PR, как в среднем за три года, так и отдельно по годам. При определении зависимости между возрастом и уровнем экспрессии ER и PR оказалось, что у женщин в возрастных группах 40–49 и 50–59 лет выявлен высокий уровень экспрессии ER и PR в эндометрии и самый низкий процент с отрицательным уровнем экспрессии ER и PR, что является высоким риском развития гиперплазии эндометрия в опухоль.

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И РАСТВОРИМАЯ ФОРМА МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ I ТИПА (sVCAM-1) ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ И ХОНДРОСАРКОМЕ КОСТИ

Н.Е. Кушлинский, Ю.Н. Соловьев, И.В. Бабкина, Т.А. Тарасова, И.Н. Кузнецов, И.В. Булычева, Е.Ю. Руссо, Д.А. Борисов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Известно, что на опухолевый рост в костях оказывают влияние различные факторы и среди них интерлейкин 6 (ИЛ-6) и молекулы адгезии эндотелия сосудов (VCAM). ИЛ-6 способен индуцировать реакции острой фазы воспаления, а его экспрессия выявлена как в нормальных, так и в опухолевых клетках различного гистогенеза. VCAM-1 – молекула адгезии эндотелия сосудов I типа – один из членов семейства иммуноглобулинов, который вовлекается в лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие. VCAM-1 – лиганд интегрина VLA-4, а VCAM-1/VLA-4 – взаимодействие опосредует прочную адгезию циркулирующих лейкоцитов (кроме нейтрофилов) к эндотелию. sVCAM-1 – продукт протеолитического распада VCAM-1, который содержится в крови практически здоровых людей и повышается у пациентов с различными заболеваниями, в том числе и онкологическими.

Цель исследования. Сравнительный анализ содержания ИЛ-6 и sVCAM-1 в сыворотке крови практически здоровых людей (группа контроля), больных остеогенной (ОС) и хондросаркомой (ХС) кости с учетом основных клинических и морфологических характеристик заболевания.

Материал и методы. Обследовали 53 больных опухолями костей в возрасте от 14 до 68 лет. У 33 больных (19 мужчин и 14 женщин) выявлена ОС, у 20 (9 мужчин и 11 женщин) – ХС кости. До проведения исследования лечение пациенты не получали. В качестве контроля использованы сыворотки крови 29 практически здоровых людей (12 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 13 до 68 лет. Концентрацию ИЛ-6 и sVCAM-1 определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «R&D» (США) – для ИЛ-6 и «Bender MedSystems» (Австрия) – для sVCAM-1.

Результаты. Частота выявления ИЛ-6 в группе контроля составила 68 %, у больных ОС – 97 %, ХС – 90 %. Достоверных различий в уровнях ИЛ-6 в контроле при учете возраста не обнаружили. Однако у мужчин отмечена тенденция к более широкому пределам колебания ИЛ-6, чем у женщин. Показатели ИЛ-6 у больных ОС мужчин

составили $10,0 \pm 2,4$ пг/мл, у женщин – $3,2 \pm 0,4$ пг/мл. Статистически достоверные различия были обнаружены при сравнении уровней ИЛ-6 у здоровых мужчин и больных ОС ($p=0,017$), а также у женщин в группе контроля и больных ОС ($p=0,008$). Уровни ИЛ-6 не зависели от локализации ОС в кости. При ХС показатели ИЛ-6 у женщин имели тенденцию к более высоким значениям, чем у мужчин. Достоверных различий в уровнях ИЛ-6 в крови практически здоровых мужчин и больных ХС не обнаружено. Таким образом, при ХС уровни ИЛ-6 в сыворотке крови как мужчин, так и женщин были выше, чем у практически здоровых людей, однако различия были не достоверны. Концентрация sVCAM-1 в сыворотке крови практически здоровых людей составила $658,3 \pm 47,2$ нг/мл и не отличалась достоверно от больных ОС ($569,0 \pm 34,1$ нг/мл) и ХС ($612,4 \pm 52,0$ нг/мл) кости. Достоверных различий в показателях sVCAM-1 между здоровыми людьми и больными ОС, ХС кости с учетом пола пациентов не обнаружено. Показатель sVCAM-1 не зависел от локализации опухоли в кости в обеих обследованных группах пациентов. У больных ОС выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрациями ИЛ-6 и sVCAM-1 в сыворотке крови ($r=-0,52$), с более высоким значением этого показателя у мужчин ($r=-0,7$). При ХС корреляции между исследуемыми показателями не выявлено.

Заключение. Частота выявления ИЛ-6 в сыворотке крови больных ОС и ХС кости значительно выше, чем в контроле. Показатели ИЛ-6 при ОС были достоверно выше, чем в контроле, а у мужчин значения цитокина были достоверно выше, чем у женщин. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями ИЛ-6 и sVCAM-1 в крови больных ОС, тогда как достоверных различий в уровнях sVCAM-1 между больными и контролем не обнаружено. При ХС достоверных различий в уровнях ИЛ-6, sVCAM-1, а также корреляционной зависимости между содержанием ИЛ-6 и sVCAM-1 не обнаружено. Обсуждаются возможные клинические перспективы исследования уровней ИЛ-6 и sVCAM-1 в сыворотке крови больных ОС и ХС кости.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОМ ГАСТРИТЕ

А.Ф. Лазарев¹, В.В. Климачев², И.П. Бобров², А.М. Авдалян², В.Т. Зорькин²

*Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Барнаул¹
Кафедра патологической анатомии АГМУ, г. Барнаул²*

Международное агентство по изучению рака (IARC) заключило, что действие *Helicobacter pylori* (HP) «канцерогенно для человека», и отнесло данный микроорганизм к канцерогенам I группы. Это заключение основывалось на том, что HP является важнейшей причиной хронического гастрита, а гастрит, прогрессируя от атрофического к атрофическому с кишечной метаплазией, ведет к развитию предраковых процессов. Проспективные когортные исследования указывают на связь HP и рака желудка, что связывают с нарушением клеточного обновления. Данные, характеризующие кинетику клеточного обновления желудочного эпителия, полученные на основании исследования активности ядрышковых организаторов клеток при хроническом хеликобактерном гастрите, немногочисленны, и поэтому данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Целью исследования стало изучение активности ядрышковых организаторов клеток слизистой оболочки желудка при хроническом хеликобактерном гастрите.

Материал и методы. Исследовали биоптаты слизистой оболочки желудка от 31 больного. Контролем служили 10 биоптатов неизменной слизистой оболочки желудка. Гистологические срезы окрашивали AgNO_3 по двухступенчатому методу Y. Daskal et al. (1980) и высчитывали среднее количество гранул серебра в ядрышках на 1 ядро клетки. Окраска препаратов на *Helicobacter pylori* осу-

ществлялась красителем Романовского–Гимзы. Активность воспаления оценивалась в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской классификации (1996).

Результаты. Степень обсемененности слизистой оболочки желудка HP коррелировала со степенью активности воспаления ($r=0,94$) и количеством гранул серебра на 1 ядро клетки как в шеечном ($r=0,83$), так и в покровно-яточном эпителии ($r=0,78$). При этом количество гранул серебра на 1 ядро клетки в шеечном отделе достоверно ($p<0,05$) возрастало и составило $15,05 \pm 0,36$; $19,17 \pm 0,39$ и $24,44 \pm 0,44$, а в покровно-яточном эпителии – $5,13 \pm 0,16$; $6,0 \pm 0,15$ и $9,49 \pm 0,33$ ($p<0,05$) при I, II и III степени активности воспаления соответственно. В контрольной группе количество гранул серебра на 1 ядро составило $12,33 \pm 0,31$ в шеечном отделе и $4,28 \pm 0,11$ в покровно-яточном эпителии.

Таким образом, увеличение количества гранул серебра в клетках шеечных отделов и возрастание числа гранул серебра в покровно-яточном эпителии слизистой оболочки желудка при хеликобактерном гастрите может отражать процесс дисрегенерации желудочного эпителия вследствие высокого темпа клеточного обновления. Высокий уровень активности рибосомальных генов клеток на фоне дисрегенерации при инфицировании HP может служить условием и звеном гастроканцерогенеза.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗАТОРА ИЗОБРАЖЕНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТЕЛА МАТКИ

А.Ф. Лазарев¹, В.В. Климачев², А.М. Авдалян², И.П. Бобров², В.Т. Зорькин², Т.Б. Климачева²,
О.В. Самуйленкова¹, Е.В. Мищенко²

*Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Барнаул¹
Кафедра патологической анатомии АГМУ, г. Барнаул²*

Лейомиома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная гладкомышечная опухоль. Отмечено, что продукция внеклеточного матрикса (коллагена различного типа) является одним из неотъемлемых элементов, характеризующих синтетическую функцию опухолевых кле-

ток. Причем в различных миомах соотношение стромы и паренхимы опухоли значительно варьирует. Одной из рутинных методик определения общего коллагена является окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Однако до сих пор анализ содержания внеклеточного матрикса патологами

остается субъективным по принципу «больше-меньше», даже при условии соблюдения иммуногистохимических методик определения типов коллагена. В то же время современные компьютерные анализаторы изображения позволяют максимально объективизировать интерпретацию полученных данных, что может быть полезным в дифференциальной диагностике лейомиом различного гистологического типа и лейомиосаркомы тела матки.

Целью исследования явилось изучение соотношения гладкомышечной ткани и общего коллагена в доброкачественных и злокачественных гладкомышечных опухолях матки по данным компьютерного анализатора изображения.

Материал и методы. Было изучено 16 случаев лейомиом и 8 лейомиосарком различной степени дифференцировки. Клеточные и митотически активные лейомиомы обнаружены в 9 случаях из 16, фибромиом было 10. Гистологические препараты окрашивали пикрофуксином по Ван-Гизону и подвергали компьютерному анализу изображения с помощью программы «Wcif Image J». Полученное изображение обрабатывали с помощью набора plugin, где результаты визуализируются в виде гистограммы и процентном соотношении пикселей красного и желтого цвета (фуксинофильные участки гиалинизированной ткани) и пикринофильные (гладкомышечные клетки). Исследовали не менее 5 полей зрения на малом увеличении (план – объектив 4х), что в совокупности составляло не менее 10 мм². Кроме того, проводили плоидометрию, подсчет митозов и определение активности рибосомальных генов ядрышка миоцитов по двухступенчатому методу Y. Daskal et al. (1980). В тех случаях, когда часть клеток опухоли на фоне избыточного коллагенообразования сохраняла активность в виде единичных митозов (не более 5 на 10 полей зрения), повышения полиплоидности клеток (до 4с) и увеличения амплификации рибосомальных генов (от $4,23 \pm 0,41$ до $6,15 \pm 0,39$ гранул серебра на 1 ядрышко), такую картину

трактовали как дисплазию гладкомышечных клеток слабой, умеренной и выраженной степени.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что в лейомиоме с выраженной продукцией коллагена (фибромиома, фиброид в зарубежной классификации) соотношение строма – паренхима составило $55,1 \pm 1,8$ %, т.е. было увеличено в сторону стромального компонента, а гладкомышечные клетки были замурованы в широкие полосы фуксинофильных участков. В части случаев процент гиалиноза стромы достигал 80 %. В группе клеточных и митотически активных лейомиом, в которых имелись морфологические и морфометрические признаки гладкомышечной дисплазии, продукция общего коллагена была достоверно ($p < 0,05$) ниже относительно фибромиом, здесь содержание коллагена составило $35 \pm 1,9$ %, $23,2 \pm 1,2$ % и $17,2 \pm 3,1$ % соответственно в зависимости от возрастания степени гладкомышечной дисплазии. В участках с наименьшим количеством коллагена атипичные гладкомышечные клетки были окружены лишь очень тонкими фуксинофильными волокнами. В высокодифференцированных лейомиосаркомах содержание общего коллагена не превышало $12,8 \pm 1,1$ %. Кроме того, продукция внеклеточного матрикса по периферии миоматозных узлов в относительно сохранном миометрии также значительно отличалась: по периферии лейомиом количество общего коллагена не превышало $29,2 \pm 3,5$ %, а по периферии сарком – $38,4 \pm 2,7$ %.

Таким образом, полученные данные показали, что применение компьютерного анализатора изображения в определении содержания общего коллагена при окраске препаратов по методу Ван-Гизона является высокоточной методикой, достоверно дифференцирующей различные гистологические варианты лейомиом (фибромиома, клеточная и митотически активная лейомиома), и, что особенно важно, может быть полезно в диагностике дисплазий и лейомиосаркомы матки.

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ В КЛЕТКАХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ИЗОБРАЖЕНИЙ

А.Ф. Лазарев¹, Д.С. Кобяков², В.В. Климачев³

Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Барнаул¹

МЛПУ «Козалымская городская больница»²

Алтайский медицинский университет³, г. Барнаул

Определение площади ядрышковых организаторов с использованием компьютерных программ анализа изображений является объективным и быстрым методом диагностического исследования.

Целью исследования явилось изучение активности ядрышковых организаторов с использованием компьютерного анализа изображений в эпителиальных опухолях толстой кишки.

Исследована 51 аденома ректосигмоидного отдела толстой кишки, полученная после проведения эндоскопической полипэктомии. В тубулярных (26) и тубулярно-ворсинчатых (25) аденомах легкая, умеренная и выраженная дисплазия встречалась соответственно в 14; 8; 4 и 7; 13; 5 случаях. Средний возраст пациентов с аденомой составил 59,2 года (25–75 лет), 24 женщины и 27 мужчин. Также исследованы биопсии 5 высокодифференцированных аденокарцином (средний возраст пациентов 58,2 года, 41–70 лет) и 10 случаев неизменной слизистой оболочки толстой кишки (средний возраст пациентов 55,5 года, 45–79 лет). Кусочки ткани фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине. После стандартной депарафинизации срезы толщиной 2 мкм автоклавируют при 120°C 20 мин в 0,01 М цитратном буфере (pH=6,0). После охлаждения помещали в 2н. муравьиную кислоту на 12 мин при комнатной температуре. Окрашивали по одностадийной методике (Ploton D. et al., 1986), в течение 16 мин при 37°C. В каждом случае с 10 полей зрения микроскопа при увеличении $\times 1000$ (200 клеток) получали цифровые изображения. Изображения анализировали в программе Leica QWin 2.0, автоматически определяя площадь гранул серебра в ядрах эпителиальных клеток. Статистический анализ полученных результатов осуществляли в программе STATISTICA 6.0, данные представляли в виде медианы и интерквартильного интервала, использовали непараметрические методы: U-тест Манна–Уитни и коэффициент корреляции Спирмена (r).

В нижних 2/3 крипт слизистой оболочки площадь гранул серебра в ядрах клеток составила 2,26 (2,19–2,55) мкм².

В аденоме толстой кишки площадь гранул серебра составила 3,49 (3,17–4,15) мкм²: тубулярного типа строения – 3,42 (2,98–4,07) мкм², тубулярно-ворсинчатого – 3,73 (3,32–4,48) мкм². В очагах легкой, умеренной и выраженной дисплазии аденомы площадь гранул серебра равнялась – 3,06 (2,64–3,42) мкм²; 4,04 (3,39–4,25) мкм² и 4,35 (3,76–4,93) мкм² соответственно, а в высокодифференцированной аденокарциноме – 3,79 (3,68–4,54) мкм². Определены статистически значимые отличия площади гранул серебра в ядрах клеток между нижними 2/3 крипт неизменной слизистой оболочки и легкой дисплазией ($p=0,001$), легкой и умеренной ($p<0,001$), умеренной и выраженной дисплазией ($p=0,03$). Отсутствовали статистически значимые отличия между выраженной дисплазией и высокодифференцированной аденокарциномой ($p=0,18$), а также между аденомой тубулярного и тубулярно-ворсинчатого типа строения ($p=0,19$). Площадь гранул серебра в ядрах эпителиальных клеток аденомы толстой кишки имела статистически значимую корреляцию с выраженностью дисплазии эпителия ($r=0,72$; $p<0,001$), с гистологическим типом строения корреляция не имела статистической значимости ($r=0,19$, $p>0,05$).

В ряду неизменной слизистой оболочки (нижние 2/3 крипт) – легкая – умеренная – выраженная дисплазия происходит статистически значимое увеличение площади ядерных организаторов. Определение площади ядерных организаторов с использованием компьютерного анализа изображений может служить дополнительным, объективным критерием при дифференциальной диагностике дисплазии в аденоме толстой кишки.

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ: АНТРАЦИКЛИНОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих, М.Г. Клиникова, О.П. Молодых

ГУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН», г. Новосибирск

Кардиотоксические эффекты антрациклиновых антибиотиков, используемых в противоопухолевой терапии, проявляются в развитии необратимой кардиомиопатии и сердечной недостаточности, механизмы возникновения которой составляют предмет многочисленных исследований на протяжении последних десятилетий. Несмотря на это, вопросы, касающиеся основных структурных механизмов (типов повреждения, форм гибели и регенераторных стратегий кардиомиоцитов), которые определяют характер ремоделирования сердца при данных терапевтических воздействиях, остаются мало изученными.

Цель работы – изучить морфогенез антрациклиновой кардиомиопатии с оценкой основных типов повреждения и форм гибели кардиомиоцитов и характера ремоделирования сердца.

С помощью комплексного морфологического анализа (световая, поляризационная, электронная микроскопия, морфометрия) изучен морфогенез кардиомиопатии антрациклинового генеза (однократное введение крысам Вистар массой 170–180 г доксорубина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг) с оценкой общей численности популяции кардиомиоцитов в динамике эксперимента. Животных выводили

из опыта через 1, 3, 5, 7, 14, 21 и 30 сут после введения препарата. Обработку образцов сердца для световой и электронной микроскопии проводили по стандартным методикам. Общую численность кардиомиоцитов в сердце определяли с помощью метода щелочной диссоциации фиксированных тканей.

При введении сублетальной дозы доксорубина у подопытных крыс в течение 30 сут развивалась хроническая сердечная недостаточность; смертность животных составила 20 %. У всех животных регистрировались проявления застойной сердечной недостаточности: гидроторакс (24 %), геморрагический асцит (60 %), застойная печень (50 %), анасарка (60 %).

Тканевая реорганизация миокарда при антрациклиновой кардиомиопатии характеризовалась в начальные сроки преимущественно литическими изменениями кардиомиоцитов, их прогрессирующей атрофией, развитием гемодинамических нарушений и диффузным склерозированием. Гибель кардиомиоцитов путем апоптоза обуславливала дезинтеграцию мышечных волокон: отмечалась элиминация сердечных миоцитов по ходу мышечных волокон. Миокард в таких участках имел не волокнистую, а ячеистую структуру, что приводило к нарушению его сократимости. В более поздние сроки эксперимента (21–30 сут) отмечалась выраженная гипертрофия большинства кардиомиоцитов. В то же время в отдельных клетках наблюдалась характерная значительная вакуолизация саркоплазмы в результате расширения цистерн саркоплазматической сети, что отражало глубокие повреждения структуры кардиомиоцитов. Количественный анализ абсолютной численности кардиомиоцитов в сердце при развитии антрациклиновой кардиомиопатии выявил уменьшение их популяции в первые 7 сут (до 25 %), восстановление до начального уровня к 14-м сут и вновь снижение (на 27 %) к 30-м сут эксперимента. Гипертрофия сердца в поздние сроки эксперимента была вызвана исключительно гипертрофией кардиомиоцитов. Диффузная элиминация кардио-

миоцитов из желудочков сердца при действии доксорубина сопровождалась ремоделированием сердца по дилатационному варианту.

Анализ внутриклеточной реорганизации кардиомиоцитов при моделировании хронической антрациклиновой кардиомиопатии выявил, что доксорубициновые повреждения кардиомиоцитов характеризуются определенным сочетанием ультраструктурных изменений, которые можно рассматривать в качестве маркеров развития регенераторно-пластической недостаточности. К таким маркерам относится триада изменений: 1) деформация ядер с реорганизацией ядрышкового аппарата, а также их транслокация в подсарколеммальную зону; 2) диффузный и мелкоочаговый лизис миофибрилл (преимущественно тонких филаментов) и 3) расширение агранулярной саркоплазматической сети и связанного с ней межмембранного околоядерного пространства. В кардиомиоцитах с выраженными литическими повреждениями миофибрилл отмечалось усиление аутофагических процессов. Терминальными стадиями таких нарушений были атрофия части сердечных миоцитов, их гибель путем апоптоза и резорбция мононуклеарными клетками – процессы, представляющие последовательные этапы развития регенераторно-пластической недостаточности миокарда.

Таким образом, депопуляция кардиомиоцитов (до 27 %) и снижение в них регенераторно-пластических реакций составляют основные механизмы развития сердечной недостаточности при антрациклиновом (доксорубициновом) воздействии и определяют характер ремоделирования сердца по дилатационному варианту. Элиминация и атрофия кардиомиоцитов при развитии регенераторно-пластической сердечной недостаточности антрациклинового генеза сопровождаются гипертрофией оставшихся кардиомиоцитов, а также диффузным и мелкоочаговым склерозированием миокарда, которое можно рассматривать как скоррелированную компенсаторную реакцию соединительной ткани на уменьшение количества мышечных волокон.

ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПОРАЖЕНИИ СКЕЛЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗ

Н.В. Любимова¹, М.В. Пашков¹, Г.В. Кожарская¹, З.К. Карабекова¹, Н.В. Кочергина¹, В.Е. Гольдберг², А.П. Морозов¹

ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН»¹, г. Москва
ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН»², г. Томск

Скелет является одной из распространенных локализаций метастазирования злокачественных опухолей, при

этом наибольшая остеотропность характерна для рака молочной (РМЖ) и предстательной (РПЖ) желез. В связи с

недостаточной чувствительностью и специфичностью инструментальных методов диагностики метастазов в костях в настоящее время большое внимание уделяется исследованию маркеров костного метаболизма.

Цель исследования – оценка клинической значимости маркеров резорбции пиридинолина (Пид) и дезоксипиридинолина (Дпид), экскретирующихся с мочой при деструкции костного матрикса, и активности специфической для остеокластов тартратрезистентной кислой фосфатазы 5в (ТРКФ), а также маркера костеобразования костной щелочной фосфатазы (КЩФ) при метастазировании в кости у больных РМЖ и РПЖ.

Материал и методы. В исследование включены 178 больных РМЖ (95 пациенток с метастазами и 83 без метастазов в костях) и 102 больных РПЖ (48 с метастазами и 54 без метастазов в костях). Контрольную группу составили 77 практически здоровых женщин и мужчин. Концентрацию Пид и Дпид в моче определяли методом жидкостной хроматографии высокого разрешения. Активность ферментов в сыворотке крови определяли методами ИФА на

основе моноклональных антител («Bone TRAP Assay» (Германия) и «Metra BAP EIA kit» (США)).

Результаты. Экскреция с мочой Пид и Дпид, а также активность ТРКФ и КЩФ в сыворотке крови больных РМЖ и РПЖ с поражением скелета достоверно повышены по сравнению с соответствующими показателями практически здоровых людей и больных без метастазов в костях. При множественном поражении скелета наблюдалось достоверное увеличение всех маркеров по сравнению с соответствующими показателями больных с единичными метастазами в костях. Дпид и ТРКФ достоверно снижались у больных, получавших Бондронат. Диагностическая чувствительность Пид, Дпид, ТРКФ и КЩФ составила 95,5; 73,6; 78,9 и 60,0 % (при специфичности 55,2; 90,3; 92,8 и 96,2 %) при РМЖ, и 75,6; 65,9; 64,7 и 84,4 % (при специфичности 64,3; 92,9; 92,6 и 89,5 %) при РПЖ. Комплексное определение Дпид, ТРКФ и КЩФ способствует повышению точности диагностики костных метастазов у больных РМЖ и РПЖ и может использоваться для наблюдения за эффективностью терапии поражения скелета.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Ю.М. Мительман, Н.Е. Вержбицкая, А.Г. Жук

ГУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН», г. Новосибирск
ГУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро»

В детской и подростковой группе рак щитовидной железы является самой распространенной опухолью органов эндокринной системы, составляя не менее 8–15 % от злокачественных солидных опухолей головы и шеи, которые возникают в детском возрасте. Морфологическая диагностика рака щитовидной железы сопряжена со значительными трудностями. Традиционно сложной является дифференциальная диагностика между сосочковой гиперплазией фолликулярного эпителия и сосочковым раком, фолликулярной аденомой и фолликулярным раком, а также определение гистологической формы или типа рака.

Цель работы – дать комплексную патоморфологическую и иммуногистохимическую характеристику опухолей щитовидной железы у детей.

Для патоморфологического и иммуногистохимического анализа использован операционный материал (23 случая субтотальной тиреоидэктомии, 9 – гемитиреоидэктомии, 20 – фасциально-фулярной лимфаденэктомии). Для световой микроскопии ткань фиксировали в 10 % нейтральном формалине, окрашивали гематоксилином и эозином и дополнительно на амилоид (в случае медулярного

рака) – Конго красным. Парафиновые срезы для иммуногистохимического исследования после высокотемпературной демаскировки использовали для иммунологических реакций со специфическими антителами (к тиреоглобулину, кальцитонину, синаптофизину, хромогранину и т.д.).

Гистологическая диагностика типичной фолликулярной аденомы, узлового коллоидного зоба и аутоиммунного тиреоидита не представляет особых трудностей. Основным качеством фолликулярной аденомы является четкая граница капсулы на всем протяжении роста опухоли. Поэтому для исключения рака щитовидной железы необходимо тщательное исследование капсулы опухоли с целью выявления ее возможного прорастания и инвазии капсулярных сосудов. Сосудистая инвазия является наиболее достоверным признаком рака. Гистологические критерии сосудистой инвазии следующие: инвазированный сосуд должен быть сравнительно крупного калибра (обычно это вена с хорошо сформированной стенкой и отчетливой эндотелиальной выстилкой), расположен в толще капсулы или экстракапсулярно, но не в толще опухоли. Клетки, ле-

жащие в просвете сосуда, должны иметь отчетливые морфологические признаки эпителия, скопления их должны частично или полностью облитерировать просвет и фиксироваться к интиме, как тромб. В сомнительных случаях необходимо выявление эндотелиальной выстилки с помощью иммуногистохимической реакции на маркеры эндотелия (фактор VIII, CD31, CD34).

Иммуногистохимический метод позволяет дифференцировать фолликулярную аденому от фолликулярного рака щитовидной железы, клетки которого в 90 % случаев диффузно реагируют с мезотелиальным маркером HMBE-1. Клетки нормальной щитовидной железы и фолликулярной аденомы практически не связываются с ним.

Гистологический диагноз узлового коллоидного зоба в типичных случаях также несложен. Однако каждая стадия этого процесса может имитировать опухоли, например макропапиллярные структуры из гиперпластического эпителия в аденоматозном зобе. В дифференциальной диагностике помогает иммуногистохимическое выявление цитокератина-19 как безусловного показателя злокачественности тиреоидного эпителия.

Определенные иммуногистохимические отличия существуют и между папиллярным и фолликулярным вариантами. При окрашивании на тиреоглобулин более 90 % папиллярных раков дают очаговую положительную реакцию цитоплазмы менее чем в половине клеток среза. Это их отличает от фолликулярных раков, которые в 95–98 % позитивны на тиреоглобулин. Клетки медулярного рака

(карциномы из С-клеток) в 95 % наблюдений дают позитивную реакцию на кальцитонин с различной степенью выраженности. Материал амилоида также может окрашиваться на кальцитонин. Изредка в медулярном раке отмечается образование фолликулов, что может служить основанием для постановки ошибочного диагноза фолликулярного рака. В этом случае необходимо окрашивание срезов опухоли и на тиреоглобулин. Медулярные раки тиреоглобулин не содержат.

Количество позитивных на кальцитонин опухолевых клеток может иметь прогностическое значение. Раки с интенсивной реакцией на кальцитонин (более 75 % позитивных клеток в срезе) имеют хороший прогноз, в то время как опухоли с низким содержанием кальцитонин-позитивных клеток (менее 50 %) характеризуются неблагоприятным прогнозом. Медулярные раки могут реагировать и с другими эндокринными маркерами, такими как серотонин, хромогранин, синаптофизин, соматостатин, нейрон-специфическая эналаза, нейротензин. Позитивная реакция на соматостатин (хотя бы в 5–10 % опухолевых клеток) коррелирует с более длительной выживаемостью больных. В медулярных раках всегда отмечается позитивная реакция с цитокератинами простых эпителиев, а приблизительно в половине случаев выявляется виментин.

Таким образом, для достоверной диагностики рака щитовидной железы необходимо использование всего комплекса методов морфологической диагностики, включая иммуногистохимический.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПАТОМОРФОЗ В СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОРТАНИ

М.Р. Мухамедов, Н.В. Васильев

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Повышение эффективности комбинированного лечения рака гортани является одной из актуальных проблем современной онкологии. Одним из путей увеличения эффективности лечения данного контингента больных является включение в схему лечения цитостатических препаратов в неoadъювантном режиме.

Исследованию подлежали плоскоклеточные карциномы, преимущественно ороговевающие и в большинстве случаев (88,7 %) – высокой и умеренной степени морфологической дифференцировки. Исследуемые клинические группы различались по виду терапевтического компонента предоперационного лечения. В 1-й клинической группе (n=74)

предоперационный компонент представлен сочетанием лучевой терапии и химиотерапии. Во 2-й группе (n=50) – лучевой терапией. Морфологическое исследование опухоли проводилось на операционном материале. При вырезке последнего кусочка ткани забирались из разных участков, предварительно макроскопически оценивались характер, выраженность повреждений опухоли и состояние перифокальной ткани. Исследование включало в себя описательный, полуколличественный и количественный методы микроскопического анализа.

Для оценки терапевтического патоморфоза использовалась 4-уровневая схема повреждающего эффекта в тка-

ни опухоли, основанная на качественных характеристиках, разработанная и предложенная К. Nakayama (1967) и усовершенствованная Г.А. Лавниковой (1976), с применением отдельных аспектов методики морфологического анализа лечебного патоморфоза в модификации В.П. Модяева (1991).

Полной регрессии опухоли, соответствующей 4-му уровню схемы по Nakayama, в обеих группах не соответствовал ни один случай. К случаям терапевтического патоморфоза, относящимся к 2-му (умеренному) и 3-му (выраженному) уровням в 1-й группе отнесены 58 и 3 наблюдения соответственно; во 2-й группе наблюдался патоморфоз, соответствующий лишь 2-му уровню, – 26 случаев. Представленные данные позволяют сделать вывод о достоверно более выраженном гистологическом ответе опухоли на терапевтическое воздействие в 1-й группе в сравнении со 2-й. Поскольку абсолютное большинство наблюдений в сравниваемых группах пришлось на 1-й и 2-й уровни схемы терапевтического патоморфоза (121 случай из 124), нам представилось целесообразным провести сравнительную оценку морфологических изменений в каждой исследуемой группе внутри 1-го и 2-го уровней лечебного патоморфоза с целью определения эффективности той или иной схемы лечения. То обстоятельство, что гистологические изменения опухолевой ткани, наблюдаемые при известных терапевтических воздействиях, являются качественно однородными и различаются преимущественно в количественном отношении, заставило нас использовать количественные оценочные критерии, пригодные для объективной и точной регистрации искомого объекта изучения. В качестве такового были избраны параметры митотического режима опухолевой ткани: показатель митотической активности (митотический индекс), индекс соотношения фаз митотического цикла, индекс патологических форм митоза и типология патологических форм митоза.

Митотический индекс в 1-й группе оказался значительно ниже, чем во 2-й, – 24 % и 36 % соответственно. В обеих группах значительно преобладают делящиеся клетки на второй стадии цикла – в метафазе, 83 % и 88 % соответственно, что является характерной чертой для злокачественной опухоли вообще. Переход митотических клеток в следующую фазу цикла – анафазу значительно уменьшен. Практически отсутствуют митотические клетки в профазе. Количественное содержание патологических форм митоза в совокупной массе делящихся клеток опухолевой ткани высоко в обеих группах – 42 % и 51 % соответственно. Индекс патологических форм митоза несколько выше во 2-й группе. Спектр патологических форм митоза в опухолевой ткани по существу представлен различными морфологическими вариантами одной, определенной аномалии делящейся опухолевой клетки – К-митоза («колхицинового» митоза), так называемой летальной формы митоза, представленного несколькими его разновидностями. Наибольшее представительство среди всех патологических форм составили следующие типы: «классический» К-митоз (55,22 % в 1-й и 49,84 % – во 2-й группе), «комковатая» метафаза (28,52 % и 33,71 % соответственно) и трехполюсный митоз (11,47 % и 10,06 % соответственно). Суммарно эти формы составили 94,21 % – в 1-й группе и 93,61 % – во 2-й группе.

Подводя итоги результатам анализа митотического режима опухолевой ткани в исследуемых группах, следует отметить, что имеющаяся разница между количественными выражениями его составляющих не существенна, за исключением митотического индекса, численные значения которого достоверно разнятся между собой в исследуемых группах. Проведенные морфологические исследования позволяют сделать вывод о большей эффективности сочетанного химио-лучевого предоперационного компонента при комбинированном лечении рака гортани.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОМОРФОЛОГИИ

Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, Н.Е. Вержбицкая, Ю.М. Мительман, А.Г. Жук

*ГУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН», г. Новосибирск
ГУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро»*

Морфологическая диагностика злокачественных новообразований, основу которой составляет комплексное макро- и микроскопическое (часто с применением цитологического анализа) исследование пораженных органов и тканей, относится к одной из наиболее сложных областей патоморфологии в силу выраженного полиморфизма опухолей доброкачественной и злокачественной природы.

Основные вопросы, на которые должен ответить патологоанатом при исследовании опухолей, касаются таких аспектов, как гистологический вариант опухоли, ее гистогенетическая принадлежность, способность к инвазивному росту и образованию метастазов, биологические особенности (темпы роста, уровень дифференцировки), которые в совокупности определяют прогноз заболевания и выбор тактики ле-

чения. Значительный вклад в разрешение этих вопросов вносят иммуногистохимические методы исследования.

Разработка гибридной технологии позволила получать моноклональные антитела к большому числу антигенов, которые экспрессируются как нормальными, так и опухолевыми клетками. Проведение многочисленными исследователями комплексного патоморфологического анализа с использованием моноклональных и поликлональных антител дало возможность в настоящее время из всей их совокупности выделить ключевые и определить их оптимальные сочетания (создать скрининг-панели) для осуществления дифференциальной диагностики различных злокачественных новообразований. Иммуногистохимические исследования могут проводиться с различным материалом: мазками и пунктатами, криостатными и парафиновыми срезами, но в каждой из этих методик необходимо использование маркеров, предназначенных только для данного типа материала.

Исследуемый нами с помощью иммуногистохимических методов онкологический материал можно разделить на две группы: рак молочной железы (самая многочисленная группа) и опухоли других локализаций (рак легкого, щитовидной железы, меланомы, лимфомы).

В иммуногистохимической диагностике рака молочной железы (РМЖ) отработаны достаточно эффективные схемы определения гормонального статуса опухоли (рецепторы эстрогена и прогестерона) и статуса по онкогену Neu. Это имеет колоссальное значение для выбора метода лечения и оценки эффективности эндокринной терапии, в частности тамоксифеном. У больных со сверхэкспрессией онкопротейна c-erb-B2/HER2/NEU отмечается агрессивное течение и плохой прогноз. Позитивный статус на онкоген Neu указывает на устойчивость к гормонотерапии и хороший эффект при использовании Герцептина (анти-c-erb-B2 моноклональных антител). При иммуногистохимическом определении гормонального статуса опухоли используются полуколичественные методы. На гормонотерапию целесообразно направлять больных с выраженностью иммуногистохимических реакций не менее ++. Для дифференциальной диагностики доброкачественных пролифератов и

неинфильтративных форм рака молочной железы необходимо исследование с антителами к цитокератинам 8 и 17. Признаком, свидетельствующим о начале инвазивного роста, является исчезновение миоэпителиальных клеток. При РМЖ с метаплазией эпителия все клетки опухоли дают положительную реакцию только на антитела к ЭМА или цитокератинам железистого эпителия.

Использование иммуногистохимических методов позволяет проводить дифференциальную диагностику первичного рака легкого и метастазов. Для иммунофенотипа аденокарциномы легкого характерны экспрессия цитокератина-7 и негативная реакция на цитокератин-20, в то время как для метастазов колоректального рака наоборот. Бронхиолоальвеолярный рак позитивен на цитокератины 7, 8, 18, 19, РЭА, реакция на виментин всегда негативна. Для карциноида характерна экспрессия хроматина. Для распознавания эндокринно-клеточных (овсяноклеточных) мелко-клеточных раков применяется панель из антител к нейрон-специфической энolahе, хромогранину, синаптофизину.

Иммуногистохимические методы имеют важное значение в морфологической диагностике рака щитовидной железы. Иммуногистохимическое выявление цитокератина-19 – безусловный показатель злокачественности тиреоидного эпителия. При окрашивании на тиреоглобулин более 90 % папиллярных раков дают очаговую положительную реакцию цитоплазмы менее чем в половине клеток среза, что отличает их от фолликулярных раков, которые в 95–98 % позитивны на тиреоглобулин.

Таким образом, использование иммуногистохимических исследований в онкоморфологии, как показывает наш опыт, существенно повышает эффективность диагностики. Важно отметить, что соотношение между диагностическими преимуществами иммуногистохимического анализа и затратами на его проведение выгодно отличается от аналогичных коэффициентов для других диагностических процедур (сцинтиграфии, компьютерной томографии и т.д.). Происходят качественные изменения в результатах лечения. Все это говорит о перспективе развития и необходимости повсеместного использования иммуногистохимической диагностики в практической онкологии и онкоморфологии.

НОВООБРАЗОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА I И II ТИПА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ

Е.О. Ормаечее, И.В. Бабкина, М.Н. Обушева, Л.Т. Лякина, И.Б. Манухин

*Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета
Московского государственного медико-стоматологического университета*

Изучение механизмов канцерогенеза за последнее десятилетие привело к открытию ряда биологически актив-

ных веществ, которые играют важную роль в этих процессах. Так, одними из мощных промоторов роста раковых

клеток считаются инсулиноподобные факторы роста I и II типа (ИФР-I, ИФР-II), которые непосредственно стимулируют процессы репликации и дифференцировки опухольтрансформированных клеток. Показано, что в неопластический процесс при доброкачественных и злокачественных опухолях яичников могут быть вовлечены ИФР-I и ИФР-II. В литературе обсуждается возможность индукции роста опухолей яичников под воздействием ИФР-I и ИФР-II, мощных аутокринно-паракринных регуляторов роста и дифференцировки клеток, при взаимодействии с другими биологически активными веществами.

Цель исследования – сравнительное изучение концентраций ИФР-I, ИФР-II в сыворотке крови практически здоровых женщин (группа контроля) и больных доброкачественными новообразованиями яичников и связь этих показателей с основными клиническими и морфологическими характеристиками заболеваний.

Материал и методы. В настоящее исследование включены 32 больные доброкачественными новообразованиями яичников (серозные цистаденомы) в возрасте 30–68 лет. У всех клинический диагноз новообразования яичников установлен впервые и подтвержден данными гистологического изучения удаленных препаратов. В репродуктивном периоде было 66,7 % больных, остальные – в постменопаузе длительностью от 2 до 18 лет (средняя длительность – $9,8 \pm 1,0$ год). В качестве группы контроля в исследование включено 14 практически здоровых женщин в возрасте 29–55 лет.

Определение уровней ИФР-I и ИФР-II проводили иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «DSL» (США) на автоматическом ридере “Elx 800” (“Biotek Instruments Inc.”, США). Статистический анализ полученных результатов проводили на компьютере с использованием пакета программ Statistica for Windows, Release 6.0, STARSOFT Inc.

Результаты. Следует отметить, что уровни ИФР-I и ИФР-II, отличные от нуля, были выявлены в сыворотке крови у всех больных и в группе контроля. Распределение показателей IGF-I и ИФР-II имело приближенно нормальное распределение, и поэтому для исследования изменения

показателя нами применялись параметрические методы статистического анализа. Следует отметить, что концентрация ИФР-I в крови больных доброкачественными новообразованиями яичников была достоверно ($p=0,001$) выше ($223,5 \pm 16,4$ нг/мл, медиана 212,7 нг/мл), чем в контроле ($131,4 \pm 9,8$ нг/мл, медиана 129 нг/мл). При этом в группе больных было характерно достоверное снижение значений ИФР-I с увеличением возраста ($t=-0,55$; $p=0,0001$), а также при наличии в анамнезе сопутствующей патологии, а именно, гипертонической болезни и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Дисперсионный анализ показателей ИФР-I не выявил достоверных изменений этого фактора роста при учете менструальной функции, возраста менархе, стороны поражения, наличия болей в животе, числа родов и аборт в анамнезе.

Среднее значение уровня ИФР-II в сыворотке крови больных доброкачественными новообразованиями яичников было достоверно ($p=0,0001$) выше ($1130,2 \pm 56,4$ нг/мл, медиана 1118,2 нг/мл), чем в контроле ($712,6 \pm 21,4$ нг/мл, медиана 726,6 нг/мл). Показатель ИФР-II был достоверно выше у больных с 3 родами и более (медиана 551,2 нг/мл – у нерожавших; 1198,9 нг/мл – 3 родов и более, $p=0,01$), а также при сопутствующих заболеваниях щитовидной железы ($1097,2$ нг/мл – при отсутствии сопутствующей патологии щитовидной железы; $1225,7$ нг/мл – при наличии заболеваний щитовидной железы, $p=0,045$). Не выявили зависимости концентраций ИФР-II в сыворотке крови с размером новообразования и длительностью болезни. Не выявлено корреляционной зависимости между показателями ИФР-I и ИФР-II в сыворотке крови больных доброкачественными новообразованиями яичников.

Выводы. В сыворотке крови больных серозной цистаденомой яичников обнаружены достоверно высокие уровни ИФР-I и ИФР-II по сравнению с практически здоровыми женщинами. Выявлены определенные связи между уровнями вышеуказанных факторов роста и основными клиническими и морфологическими характеристиками заболевания, что свидетельствует об их важной роли в патогенетических механизмах при данной онкологической патологии.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ И ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

О.В. Панкова, В.М. Перельмутер, О.В. Черемисина

ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи плоскоклеточной метаплазии с характером течения диспластического процесса в бронхиальном эпителии.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили бронхиоптаты и мазки-отпечатки с них, взятые у 210 пациентов с хроническими заболеваниями лег-

ких. Контрольное эндоскопическое обследование, с забором материала для цитологического и гистологического исследования, проводилось через 6 мес и 1,5 года. Цитологические препараты готовили по стандартной методике, окрашивали азур-эозином по Лейшману. Гистологический материал фиксировали в нейтральном 10% формалине, заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критериев значимости и χ^2 прикладного пакета программ Statistica 6.

При исследовании цитологического и гистологического материала 210 пациентов с хроническими заболеваниями легких, у 193 человек была выявлена дисплазия бронхиального эпителия различной степени тяжести. Дисплазия I степени отмечалась у 102 больных, II степени – у 76, III степени – у 15. Кроме того, у 65 больных диспластический процесс сопровождался еще и плоскоклеточной метаплазией. На фоне дисплазии бронхиального эпителия I степени плоскоклеточная метаплазия отмечена у 37 (36,27 %) больных, II степени – у 23 (34,21 %) и III степени – у 5 (33,33 %).

Результаты и обсуждение. Морфологическое исследование бронхобиоптатов и мазков-отпечатков в первую контрольную точку (6 мес) показало, что из 37 пациентов с дисплазией бронхиального эпителия I степени и плоскоклеточной метаплазией неблагоприятный исход зафиксирован у 78,3 %. В то время как у пациентов без плоскоклеточной метаплазии – в 43 % случаев ($p=0,002$). У 23 больных с дисплазией II степени на фоне плоскоклеточной метаплазии процесс либо прогрессировал до тяжелой степени (65,2 %), либо остался без динамики (34,8 %) ($p=0,04$). Из 53 человек с дисплазией II без плоскоклеточной метаплазии неблагоприятный исход был в 28,3 % случаев ($p=0,03$). Из 5 больных с тяжелой дисплазией и плоскоклеточной метаплазией у 4 выявлен рак. В то время как из 10 пациентов с дисплазией III степени без плоскоклеточной метаплазии, неблагоприятный исход отмечался у одного больного.

Динамическое наблюдение за больными в течение 6 мес позволило разделить всех пациентов на две группы. Первая – 93 человека (48,2 %), с благоприятным течением диспластического процесса (полная регрессия или регрессия до более низкой степени). Вторая группа – 100 пациентов (51,8 %), с неблагоприятным течением дисплазии (стабилизация либо прогрессирование процесса). Из 100 больных с неблагоприятным исходом у 56 (56 %) выявлена плоскоклеточная метаплазия. При благоприятном исходе плоскоклеточная метаплазия отмечалась в 9 (9,7%) случаев ($p=0,01$).

У 48 пациентов был рассмотрен исхода диспластического процесса через 1,5 года после первой контрольной точки. В группе с благоприятным течением дисплазии обследовано 32 (66,7 %) больных, из них 11 (22,9 %) с плоскоклеточной метаплазией. Результаты отдаленного морфологического исследования показали, что у 15 больных (46,8 %) этой группы сохранилась благоприятная морфологическая картина (дисплазия отсутствовала либо регрессировала до более низкой степени). У 17 (53,2 %) пациентов – исход диспластического процесса был неблагоприятным ($p=0,004$). Следует отметить, что прогрессирование диспластического процесса отмечалось у всех 11 пациентов с плоскоклеточной метаплазией и имевших первоначально благоприятный исход дисплазии. Кроме того, еще у 6 пациентов отмечено нарастание степени тяжести диспластического процесса. При втором контрольном обследовании у них появилась плоскоклеточная метаплазия. В группе с неблагоприятным течением дисплазии наблюдалось 16 (33,3 %) пациентов, 15 (31,2 %), соответственно, с плоскоклеточной метаплазией. У всех пациентов с плоскоклеточной метаплазией выявлено прогрессирование заболевания, а у 1 больного без плоскоклеточной метаплазии отмечена стабилизация процесса.

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить, что наличие плоскоклеточной метаплазии при диспластическом процессе сопряжено с прогрессированием диспластического процесса.

ОПТИМИЗАЦИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ И АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ УЧЕТА ВАРИАНТОВ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, С.А. Глуценко, Е.М. Слонимская, Е.Ю. Гарбуков

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

Цель исследования. Выявить морфологические критерии, позволяющие оптимизировать неоадъювантную и адъювантную терапию рака молочной железы.

Материал и методы. В исследование были включены 97 больных раком молочной железы стадии $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ в возрасте от 29 до 80 лет (средний возраст – $54,3 \pm 1,1$

года), получавших по 2–3 курса предоперационной химиотерапии по стандартным схемам CMF или CAF, с последующим оперативным вмешательством в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции. Гистологическое исследование препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводилось с помощью световой микроскопии. Оценивались центр и периферия макроскопически выявляющихся опухолевых узлов, ткань молочной железы из четырех квадрантов вне опухоли, а также все аксиллярные лимфатические узлы. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows».

Результаты. Исследование гистологического строения опухолевого узла позволило выявить ряд морфологических признаков, имеющих существенное значение для прогноза заболевания. Одним из таких признаков явилось наличие в инфильтративном компоненте микроальвеолярных структур. Отмечено, что частота выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах линейно возрастала по мере увеличения представительства микроальвеолярных структур в опухоли (Kruskal-Wallis test: $H=29,30$; $p=0,0000$). Кроме того, в инфильтративном компоненте выделяли трабекулярные и тубулярные структуры и рассчитывали коэффициент Tr/Tub . Оказалось, что значение коэффициента Tr/Tub , равное 2, повышает риск развития одиночных гематогенных метастазов в печень или кости в 5 раз по сравнению с теми наблюдениями, когда значение коэффициента было равно 1 ($\chi^2=15,13$; $p=0,0001$). Прогно-

стическая значимость обсуждаемого коэффициента для гематогенного метастазирования в легкие и другие органы и ткани оказалась недостоверной ($\chi^2=0,26$; $p=0,61$).

Закключение. Преобладание микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте (3 балла) является признаком высокой вероятности развития лимфогенных метастазов. Вероятность гематогенного метастазирования не зависит от выраженности этого признака. Преобладание в инфильтративном компоненте микроальвеолярных структур (3-я степень выраженности) при отсутствии клинических и «инструментальных» признаков поражения регионарных лимфатических узлов рассматривается как признак высокого риска наличия микрометастазов в лимфатических узлах. Наличие данного признака является показанием для интра- или постоперационной лучевой терапии на область расположения неудаленных лимфатических узлов (над-, подключичных и загрудных). При значении коэффициента Tr/Tub , равном двум, риск развития гематогенного метастазирования в кости и/или печень (независимо от варианта сочетания таких метастазов с другими локализациями) превышает в 5 раз вероятность возникновения метастазов подобной локализации в сравнении со случаями со значением коэффициента, равным единице. Вероятность развития метастазов в легкие и другие органы не зависит от значений коэффициента Tr/Tub . При коэффициенте Tr/Tub , равном двум, препараты и схемы их использования должны быть максимально эффективными для профилактики развития гематогенных метастазов в кости и печень.

КОМПЬЮТЕРНАЯ КАРИОЦИТОМЕТРИЯ Фолликулярных Опухолей Щитовидной Железы

Т.Л. Полоз, В.А. Шкурупий, В.В. Полоз

НУЗ «Дорожная клиническая больница», ОАО «РЖД»,

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, ООО «МИКРОМЕД», г. Новосибирск

Цель исследования. Трудности, возникающие при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы, связаны с их сходством при цитологическом исследовании, при котором отмечают более или менее выраженный полиморфизм клеток и ядер, наложение ядер в фолликулярных структурах, относительное увеличение числа атипических фолликулов, наличие многослойных структур неправильного строения и разрозненных, относительно полиморфных по размеру, «голых» ядер. Вместе с тем даже при отсутствии явных признаков атипии клеток не исключена вероятность обнаружения инвазивного роста в лимфатические и кровеносные сосуды и кап-

сулы при последующем гистологическом исследовании опухоли. Компьютерный анализ изображений клеток в цитологических препаратах был проведен для объективизации цитологического исследования и выделения значимых для дифференциальной диагностики параметров.

Материал и методы. Компьютерная кариоцитометрия была проведена по изображениям цитологических препаратов, полученных из опухолевых образований щитовидной железы 250 больных при аспирационной пункции тонкой иглой (АПТИ) и интраоперационном соскобе (ИС) с ткани. Во всех наблюдениях материал верифицирован гистологически. Больные были разделены на группы в соот-

ветствии с типом опухоли: фолликулярная аденома, фолликулярный рак и папиллярный рак щитовидной железы, с фолликулярным вариантом строения.

Используя систему анализа изображения, состоящую из светового микроскопа AxioStar+ (Carl Zeiss), компьютера Pentium IV IBM, цифровой видеокамеры Microcam (Микромед) и программы анализа изображения AxioVision 3.1 (Carl Zeiss), при кариоцитометрии в ручном режиме были определены геометрические параметры - периметры, площади, коэффициент формы (КФ), а также структурные характеристики - оптическая плотность (ОП) 150–250 ядер (объем выборки определяли по критерию «достаточная точность среднего»).

Результаты. Для определения критерия достоверности различия величин параметров выборок различных типов фолликулярных неоплазий был проведен анализ распределения полученных при исследовании данных. По результатам теста Колмогорова – Смирнова ($p < 0,05$) были выявлены отличия вариационных рядов анализируемых групп наблюдений по всем четырем параметрам: периметру, площади, коэффициенту формы и оптической плотности ядра, что подтверждает принадлежность этих групп к различным генеральным совокупностям. Вместе с тем от-

личия полученных при компьютерном цитометрическом анализе данных не очевидны при сравнении их средних величин, которые не могут служить дифференциально-диагностическим критерием для фолликулярных аденом и рака. Для выявления явных дифференциально-диагностических признаков этих опухолей была выделена группа «наибольших величин», получаемых в результате деления всего ряда величин в совокупности на интервалы, равные значению среднего квадратичного отклонения (СКО).

Заключение. В результате проведенного исследования было показано, что фолликулярный вариант папиллярного рака, по трем параметрам – средним значениям величин площади ядра, периметра ядра и оптической плотности ядра – значительно отличается от аналогичных величин параметров других фолликулярных опухолей. Таким образом, количественные критерии позволяют выделить папиллярный рак щитовидной железы с фолликулярным типом строения из изучаемой группы фолликулярных опухолей как менее дифференцированную опухоль с явными признаками анаплазии, диагностика которой возможна с высокой степенью достоверности на основании не только субъективных, но и перечисленных объективных параметров.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНДЕКСА МЕЧЕНИЯ ЯДЕР В ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ КОМПЬЮТЕРНОМ АНАЛИЗЕ ЭКСПРЕССИИ KI-67, BCL-2, P53

Т.Л. Полоз, В.А. Шкурूपий, В.В. Полоз

НУЗ «Дорожная клиническая больница», ОАО «РЖД»,

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, ООО «МИКРОМЕД», г. Новосибирск

Цель исследования. Исследование экспрессии белков, контролирующих процессы апоптоза и пролиферации в ткани фолликулярных опухолей щитовидной железы, было проведено для определения возможностей иммуногистохимического метода при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. Основной причиной диагностических трудностей и ошибок при исследовании фолликулярных аденом, фолликулярного рака и папиллярного рака с фолликулярным вариантом строения является незначительно выраженная атипия клеток этой группы опухолей щитовидной железы, имеющих сходную гистоархитектонику.

Материал и методы. Ретроспективно исследованы образцы фолликулярной аденомы, фолликулярного рака и папиллярного рака щитовидной железы с фолликулярным типом строения. Материал получен у 65 больных,

оперированных по поводу опухоли щитовидной железы. Срезы ткани толщиной 5мкм окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике. Проводили иммунофенотипирование опухолей с помощью моноклональных антител к белкам Ki-67, Bcl-2, p53 (Novocastra Lab. Ltd, United Kindom). В качестве хромогена использовали диаминобензидан (ДАБ) (Vector Lab, USA), дающий коричневое окрашивание. После визуального исследования препаратов проводили подсчет индекса мечения (ИМ) в срезах с использованием системы анализа изображения (САИ), состоящей из светового микроскопа AxioStar+ (Carl Zeiss), компьютера Pentium IV IBM, цифровой видеокамеры Microcam (МикроМед) и программы анализа изображения AxioVision 3.1 (Carl Zeiss). Измерения проводили в 30 полях зрения. В каждом поле зрения произведен подсчет количества ядер со специфическим коричневым окраши-

ванием. ИМ определяли по отношению количества окрашенных ядер к 100.

Результаты. Максимальная пролиферативная активность отмечена в клетках опухоли фолликулярного варианта папиллярного рака, при котором наблюдали также высокий уровень апоптоза. Высокие величины ИМ при экспрессии апоптотического белка, наряду с незначительными показателями пролиферативной и антиапоптотической активности клеток опухоли, отмечены в образцах ткани фолликулярной аденомы. В атипической фолликулярной аденоме и фолликулярном раке выявлены одинаковые показатели пролиферативной активности и маркеров регуляции апоптоза, что может свидетельствовать о сходстве биологического поведения этих патологических процессов, но не позволяет решать задачи их дифференциальной диагностики. Высокий уровень экспрессии bcl-2 в образцах ткани атипической фолликулярной аденомы, имеющий обратную корреляцию с уровнем экспрессии p53, может отражать явления онкогенеза в ткани как начальной стадии злокачественной трансформации. Фолликулярный рак

щитовидной железы характеризуется высоким уровнем экспрессии bcl-2, отмеченным во всех наблюдениях и коррелирующим со снижением уровня экспрессии p53. Возможно, наличие белка bcl-2 во всех наблюдениях атипической фолликулярной аденомы и фолликулярного рака является маркером неблагоприятного прогноза при этих заболеваниях.

Заключение. Высокий ИМ при экспрессии p53 в фолликулярной аденоме щитовидной железы, наряду с низкими значениями ИМ при экспрессии Ki-67 и bcl-2, может являться критерием дифференциальной диагностики обычной фолликулярной аденомы, с одной стороны, и атипической фолликулярной аденомы и фолликулярного рака, с другой стороны. Высокие величины ИМ при экспрессии p53, Ki-67 и bcl-2 в образцах ткани фолликулярного варианта папиллярного рака позволяют дополнить рутинную гистологическую диагностику опухолей с фолликулярным типом строения - иммуногистохимическим анализом, используя их в качестве дополнительных дифференциально-диагностических параметров.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ

О.В. Савенкова, Е.В. Клишо, В.М. Перельмутер, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов, Д.А. Шишкин

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск

В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют в среднем 20–30 %. Доля рака гортани среди опухолей верхних дыхательных путей равна 65–70 % (Пачес А.И., 2000; Blons H. et al., 2003). Исследование экспрессии металлопротеиназ и их эндогенных ингибиторов в опухолевой ткани является наиболее перспективным направлением в исследовании злокачественного роста опухоли и ее метастазирования (Werner J.A. et al., 2002).

Целью исследования явилось определение содержания ММП9 и ТИМП1 в ткани опухоли и в сыворотке крови больных раком гортани.

Материал и методы. Проводилось иммуногистохимическое исследование операционного материала 26 пациентов с раком гортани в возрасте 43–70 лет (средний возраст – 59,3). Среди них мужчин 25 человек и 1 женщина. Стадия заболевания T₂₋₄N₀₋₃M₀, с метастазами в регионарные лимфоузлы – 5 случаев. Все пациенты получали предоперационную химиолучевую терапию. Для оценки продукции ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови была сфор-

мирована группа из 31 больного раком гортани в возрасте 31–76 лет, средний возраст – 56,2 года. Контрольная группа состояла из 20 здоровых лиц.

Исследование уровня ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови проводилось с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, Human Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, USA) на ИФА-анализаторе ANTHOS 2020 (Австрия). Для иммуногистохимического определения использовались антитела фирмы «Новокастра» ММП-9, ТИМП-1. Демаскировку антигенов проводили в микроволновой печи. Инкубацию с первыми антителами проводили 60 мин при температуре 25°C. Использовали систему визуализации фирмы «Dako» LSAB2 System-HRP, в качестве хромогена – ДАБ, препараты докрасивали гематоксилином. Экспрессия маркеров определялась как слабая, средняя (умеренная) и выраженная. Результаты обработаны с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. При исследовании тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 отмечалась средняя и выра-

женная экспрессия маркера эпителиальными клетками, которая наблюдалась соответственно у 11/26 (42,3 %) и у 15/26 (57,7 %) больных. Причем клетки базального слоя опухолевых структур экспрессировали маркер неоднородно, в части клеток отмечалась низкая экспрессия или присутствовали клетки, не экспрессирующие маркер. В большинстве остальных клеток экспрессия была выраженной. Следует отметить, что экспрессия ТИМП-1 клетками стромы (фиброциты, лейкоциты и т.д.) была также достаточно выраженной (отмечалась средняя и выраженная экспрессия), но присутствовал и отрицательный пул лейкоцитов. При сравнении общей экспрессии ТИМП-1 опухолевой ткани со стадией заболевания и наличием метастазов в лимфоузлы достоверной разницы не получено. Нами было обнаружено увеличение уровня ТИМП-1 в сыворотке крови у онкологических больных по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц ($123,6 \pm 40,7$ нг/мл; $95,6 \pm 42,9$ нг/мл, $p=0,023$). Однако наиболее высокий уровень ТИМП-1 в сыворотке крови больных наблюдался при T₃ стадии опухолевого процесса и существенно отличался от уровня ингибитора в группе контроля ($p=0,009$). Высокий уровень ТИМП-1 наблюдался в сыворотке крови больных без метастазов в региональные лимфоузлы ($124,5 \pm 39,5$ нг/мл), достоверно отличался от содержания

ТИМП-1 у здоровых лиц ($p=0,023$) и снижался у больных с регионарными метастазами ($102,7 \pm 10,9$ нг/мл), что говорит о значительной роли продукции ингибитора в развитии процессов метастазирования.

ММП-9 экспрессировалась тканью опухоли достаточно разнообразно. Отрицательная реакция наблюдалась в 6 случаях (23,07 %), слабая – в 10 (38,46 %), средняя – в 8 (30,7 %), выраженная – в 2 (7,7%). Отмечались случаи, когда маркер определялся только в некоторых клетках опухолевых структур. Причем эти клетки со слабой или умеренной экспрессией могли располагаться беспорядочно по всей структуре. Клетки стромы, как инфильтрирующие ее лейкоциты, так и фибробласты, в основном давали среднюю и выраженную экспрессию, но наблюдались и неактивные клетки. При сравнении экспрессии ММП-9 тканью опухоли и стадии заболевания достоверных различий не выявлено, однако высокая общая экспрессия ММП-9, по-видимому, связана с наличием метастазов в региональные лимфоузлы ($p=0,054$). Отметим, что уровень ММП-9 в сыворотке достоверно не различался между группами больных и здоровых лиц.

Таким образом, определяемые маркеры могут являться прогностическими при морфологическом и биохимическом исследовании при раке гортани.

ЛУЧЕВОЙ ПАТОМОРФОЗ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ ПОСЛЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РАДИОМОДИФИКАЦИИ ОПУХОЛИ

Т.В. Терскова

Красноярская государственная медицинская академия

Во многих экономически развитых странах мира рак прямой кишки (РПК) вышел на первое место и является основной причиной смерти онкологических больных, поэтому проблема совершенствования лечения рака остаётся актуальной. Дальнейший прогресс в лечении РПК в настоящее время больше связывают с применением предоперационного облучения и химиотерапии. Однако вопросы, касающиеся использования «эффективной» дозы облучения на опухолевую ткань, выбор метода облучения и использования химиопрепаратов остаются нерешенными.

Целью исследования явилось изучение морфологических изменений ректального рака после крупнофракционного однократного облучения опухолевой ткани различными дозами на фоне локальной радиомодификации опухоли.

Материал и методы. Проводилось исследование ткани прямой кишки с опухолью от 65 больных РПК (29 мужчин и 36 женщин) после комбинированного лечения. В пер-

вую группу были включены больные ($n=35$), которым проводилось комбинированное предоперационное лечение, включающее редукцию кровотока, введение радиомодификатора (метронидазол) и облучение в дозе 10 Гр. Во вторую группу вошли больные ($n=30$) после предоперационного лечения, включающего редукцию кровотока, введение радиомодификатора и крупнофракционное облучение в дозе 13 Гр. Рентгенэндоваскулярная радиосенсибилизация (РЭР) опухоли проводилась в зависимости от локализации рака в различных отделах прямой кишки – 40 больным проведена РЭР опухоли через верхнюю ректальную артерию (при раке верхне- и среднеампулярного отделов) и 25 больным дополнительно проведено РЭР и через одну из внутренних подвздошных артерий. Радикальная операция выполнялась через сутки после облучения.

Результаты. При изучении рака прямой кишки особое внимание мы обращали на макроскопическую форму опухоли, так как она в определенной степени коррелирует

с особенностями гистологического строения, темпами роста и степенью внутриорганный распространения. Макроскопически мы выделили следующие формы РПК: блюдцеобразная у 28 больных (43 %), язвенно-инфильтративная – у 18 (28 %) и диффузно-инфильтративная – у 19 больных (29 %). По морфологическому строению опухоли прямой кишки была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки. В первой группе больных высокодифференцированная аденокарцинома верифицирована у 5 (14 %), умереннодифференцированная – у 18 больных (52 %), а низкодифференцированная – у 12 больных (34 %). Во второй группе у 5 больных (17 %) опухоль имела строение высокодифференцированной аденокарциномы, у 16 (53 %) – умереннодифференцированной, а у 9 (30 %) – низкодифференцированной аденокарциномы.

Степень выраженности лучевого патоморфоза на светооптическом уровне оценивалась по критериям, разработанным Г.А. Лавниковой. Выполненный сравнительный анализ степени выраженности морфологических изменений в опухоли при различных дозах предоперационной лучевой терапии в сочетании с рентгеноэндоваскулярной радиосенсибилизацией показал, что у всех больных в структуре опухоли наблюдались изменения, соответствующие II–III степени лучевого патоморфоза, причем III степень лучевого патоморфоза чаще наблюдалась у 20 больных (67 %) при использовании облучения в дозе 13 Гр на фоне локальной радиомодификации опухоли. В группе больных, которым проведено крупнофракционное облучение в дозе 10 Гр на фоне радиосенсибилизации опухоли, было отмечено, что у 20 больных (57 %) изменения в опухоли соответствовали II степени лучевого патоморфоза и наблюдались в выраженных дистрофических изменениях раковых клеток, которые располагались в виде отдельных гнезд гибнущих клеток. Полиморфизм клеток и ядер резко выражен, клетки разной величины, часто неправильной и уродливой формы. Ядра овальной и неправильной фор-

мы, встречаются многоядерные клетки с набухшим однородным или глыбчатым хроматином, пикнотичные. Клетки опухоли, однако, формируют железистоподобные структуры, но они различной величины и формы. Строма в большей части опухоли была отечна, гиалинизирована. III степень лучевого патоморфоза в этой группе отмечена у 15 больных (43 %). Во второй группе больных, которым проводилась локальная редукция кровотока с введением радиомодификатора и предоперационное крупнофракционное облучение в дозе 13 Гр, было отмечено, что у большей части больных (67 %) изменения опухолевой ткани соответствовали III степени лучевого патоморфоза, при этом раковые клетки имели вид отдельных желез различных размеров, неправильной, уродливой формы, цитоплазма их вакуолизирована, ядра уродливые, гиперхромные, с набухшим глыбчатым хроматином, в некоторых клетках ядра определялись в виде круглых глыбок, наблюдался карнопикноз и кариорексис, прослеживались обширные очаги некроза паренхимы, строма была хорошо выражена, отечна, с умеренной круглоклеточной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов. В остальных случаях этой группы (33 %) изменения опухоли соответствовали II степени лучевого патоморфоза.

Таким образом, полученные результаты применения в предоперационном периоде методики локальной эндоваскулярной радиомодификации опухоли с редукцией кровотока и интенсивным однократным облучением дозой в 10 Гр или 13 Гр позволяют сделать следующие выводы: данная методика свидетельствует о значительном повреждающем действии опухолевых клеток при РПК; изменения опухолевой ткани зависят от дозы облучения и более выражены при дозе облучения 13 Гр; в опухолевой ткани происходят выраженные морфологические изменения как в раковых клетках, так и в строме (от дистрофии до некробиоза и некроза); лучевой патоморфоз не зависит от степени дифференцировки опухоли и достаточно хорошо выражен при использовании радиомодификации и редукции кровотока.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ СОСКОВО-АРЕОЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПЕРВИЧНО РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

О.А. Тюкавин, И.А. Ку克林, В.Г. Лалетин, Т.Л. Манькова, М.Э. Курьянова

Областной онкологический диспансер, Иркутский государственный медицинский университет, курс онкологии, ГУ НЦ РВХ НЦ СО РАМН, г. Иркутск

С 1996 г. рак молочной железы занимает первое место в заболеваемости раком молочной железы среди женского населения России. Современный подход в лечении рака

молочной железы заключается в сохранении железы как органа. Это выражается, при хирургическом лечении этой патологии, или в удалении только пораженной ее части,

или в полном восстановлении внешнего вида железы тем или иным методом. При этом замечено, что восстановление сосково-ареолярного комплекса (САК) представляет достаточно серьезную проблему.

Цель исследования – определить, насколько велика вероятность вовлечения сосково-ареолярного комплекса в опухолевый процесс и какие факторы на это могут влиять.

Материал и методы. Проведен морфологический анализ 258 препаратов молочных желез, удаленных по поводу рака, на предмет выявления инвазии опухоли в сосок. Гистологически определялся факт вовлечения или невовлечения соска в опухоль. Для этого через сосок проводились параллельные сагитальные разрезы через 0,3 мм, обеспечивая исследование большинства протоков соска. Окраска препаратов выполнялась по стандартной методике гематоксилин-эозином.

По стадиям опухолевого процесса распределение было следующим: $T_1N_0M_0$ – 28 (10,8 %), $T_1N_1M_0$ – 8 (3,1 %), $T_1N_2M_0$ – 1 (0,4 %), $T_2N_0M_0$ – 106 (41 %), $T_2N_1M_0$ – 61 (23,6 %), $T_2N_2M_0$ – 3 (1,2 %), $T_3N_0M_0$ – 10 (3,9 %), $T_3N_1M_0$ – 15 (5,8 %), $T_3N_2M_0$ – 4 (1,6 %), $T_4N_0M_0$ – 5 (2 %), $T_4N_1M_0$ – 12 (4,6 %), $T_4N_2M_0$ – 5 (2 %). Всего – 258 больных, из них 142 (55 %) получали дооперационную химио- и/или лучевую терапию.

Результаты. В 34 наблюдениях опухоль располагалась в центральном квадранте. В 172 (66,6 %) случаях отмечалась инфильтративно-протоковая форма опухоли, у 49 (19 %) больных найден метастаз в 1 лимфатический узел, у 23 (8,9 %) – в 2, у 29 (11,2 %) – в 3 и более. При гистоло-

гическом исследовании в 10 (3,9 %) наблюдениях был обнаружен рост опухоли в соске. В этой группе распределение по стадиям было таким: $T_1N_0M_0$ – 1; $T_2N_0M_0$ – 2; $T_2N_1M_0$ – 3; $T_3N_0M_0$ – 1; $T_3N_1M_0$ – 2; $T_4N_2M_0$ – 1. Возраст больных от 32 до 81 года. Инфильтративно-протоковая форма опухоли встретилась в 7 наблюдениях, по одному – дольковый, слизистый и в одном случае сочетание протокового и долькового рака. У 6 пациенток была предоперационная лучевая и химиотерапия. Все опухоли располагались под соском или в непосредственной близости от него, максимальное расстояние от края опухоли до соска – 1,5 см.

Мы попытались выяснить, от чего зависит вовлечение соска в опухоль. В качестве математического аппарата анализа исходных данных был применен корреляционный анализ. Анализировались следующие признаки: размеры опухоли, локализация опухоли по квадрантам; гистологический тип; степень злокачественности; расстояние от края ареолы до края опухоли; количество лимфатических узлов, вовлеченных в опухолевый процесс; вовлечение в опухолевый процесс САК; предоперационная лучевая и химиотерапия; возраст больных на период оперативного вмешательства. Анализ показал, что существует зависимость вовлечения в опухолевый процесс САК только от условного размера опухоли и величины расстояния от края её до ареолы.

Заключение. Вероятность поражения САК при раке молочной железы – 3,9 %. Существует прямая корреляционная связь вовлечения САК в опухолевый процесс от величины расстояния края опухоли от ареолы и от геометрических размеров опухоли.

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА nm 23 В ОПУХОЛИ И ЕГО СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

А.А. Юрченко¹, В.В. Делекторская¹, Е.С. Герштейн¹, В.Е. Гольдберг²

ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва¹,

ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН», г. Томск²

Цель исследования – выявление особенностей экспрессии белкового маркера nm 23 в клетках рака желудка с учетом клинико-морфологических характеристик опухоли и показателей системы активации плазминогена.

Материал и методы. В исследование включены клинические наблюдения и послеоперационный материал биопсий 54 больных раком желудка. Работа выполнена с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода на серийных парафиновых срезах с применением

антител к белку nm 23 (фирма «Dako», Дания; рабочее разведение антител 1:50). Определение концентрации компонентов системы активации плазминогена (uPA, tPA и PAI-1) проводили с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) в цитозольной фракции опухолей желудка. Экспрессия белка nm 23 в клетках рака желудка проявлялась в виде цитоплазматической и ядерной иммунореактивности. По выраженности специфической реакции в цитоплазме клеток опухоли больные были разделены на 3 группы:

1) отсутствие или очень слабая экспрессия, 2) низкий уровень экспрессии, 3) высокий уровень экспрессии. В настоящем исследовании накопление белка nm 23 в раковых клетках (низкий и высокий уровень экспрессии) выявили в 34 из 54 (63,0 %) случаев. Наибольшее число опухолей (37,0 %) было с низким уровнем экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток. Отсутствие экспрессии наблюдалось у 11,1 % больных, высокий уровень экспрессии – у 25,9 % больных. В 12 из 54 (22,2 %) опухолей было выявлено окрашивание ядер опухолевых клеток антителами к nm 23. Пол больных не был связан с уровнем экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток. Выявили некоторые различия у мужчин и женщин в частоте выявления в опухолях окрашенных ядер, однако различия были недостоверны. Обнаружили достоверные различия в уровне экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток опухоли с учетом возраста больных раком желудка ($p=0,002$). В группе больных до 50 лет частота выявления высокого уровня экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток была наибольшей (66,7 %) и превышала в 4,7 раза частоту подобной реакции у больных старше 50 лет (14,2 %). Данная закономерность была одинаково характерна как для мужчин ($p=0,04$), так и для женщин ($p=0,02$), больных раком желудка. Средний возраст больных раком желудка в группах с различным уровнем экспрессии белка nm 23 в цитоплазме раковых клеток также достоверно различался ($p=0,0002$). Медиана возраста у пациентов с низким уровнем экспрессии nm 23 в цитоплазме клеток опухолей была наибольшей (64,5 лет), у больных с высоким уровнем экспрессии – наименьшей (49 лет). При негативной экспрессии nm 23 медиана равнялась 61 году. Эти данные свидетельствуют об уменьшении накопления белка в цитоплазме клеток опухолей больных раком желудка с увеличением возраста пациентов. Не было выявлено различий в среднем возрасте больных при наличии и отсутствии окраски ядер антителами к nm 23. У больных раком желудка не было выявлено различий в частоте выявления и уровне экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток с учетом показателей T и N. Экспрессия белка nm 23 в цитоплазме раковых клеток не была связана с локализацией опухоли. Однако следует отметить, что при поражении тела желудка частота выявления различных уровней экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток опухолей была одинаковой, тогда как при поражении антрального отдела высокий уровень экспрессии nm 23 был обнаружен только у 12,5 % больных, а у половины таких больных экспрессия маркера отсутствовала. Выявили тенденцию к различию частоты выявления и уровней экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток опухолей больных раком желудка с учетом гистологического строения опухоли. Так, в опухолях желудка, имеющих строение аденокарциномы, в цитоплазме раковых клеток преобладала позитивная экспрессия белка nm 23, имеющая либо низкий, либо высокий

уровень иммунореактивности (40 % и 30 %). В недифференцированных раках желудка экспрессия маркера отсутствовала в 50 % случаев, а частота выявления высокой экспрессии nm 23 в цитоплазме клеток опухоли была наименьшей (16,7 %). Ядерная экспрессия белка у больных недифференцированным раком отсутствовала во всех изученных опухолях, а при аденокарциномах наблюдалась в 30 % случаев. Различия достоверны ($p=0,03$). Степень дифференцировки аденокарцином желудка не была связана с наличием экспрессии белка nm 23 в клетках опухоли ($p=0,9$). Уровни uPA недостоверно изменялись при изменении окрашенности цитоплазмы клеток ($p=0,27$). Медиана показателя uPA была наиболее высокой (0,23 нм/мг белка) у больных раком желудка с высоким уровнем экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток опухолей. Различия в группе женщин были более выражены, хотя также недостоверны. Так, медиана uPA у женщин с высоким уровнем экспрессии nm 23 в цитоплазме клеток опухолей в 2,8 раза превышала уровень uPA в опухолях женщин с отсутствием экспрессии белка. Медиана uPA у пациентов с отсутствием окрашенности ядер клеток (0,16 нм/мг белка) не отличалась достоверно от медианы пациентов с наличием окрашенных ядер (0,23 нм/мг белка). Не было выявлено корреляционной зависимости между уровнями uPA и экспрессией белка nm 23 в клетках опухолей больных раком желудка как в общей группе, так и в группах с учетом основных клинико-морфологических параметров заболевания. Средние концентрации tPA в опухолях больных раком желудка не изменялись при различной степени окрашенности цитоплазмы клеток антителами к nm 23, однако медианы увеличивались с ростом интенсивности окрашивания. Медиана tPA у пациентов с отсутствием окрашенности ядер клеток (0,3 нм/мг белка) не отличалась достоверно от медианы пациентов с наличием окрашенных ядер (0,23 нм/мг белка). Выявили наличие слабой достоверной корреляционной зависимости между уровнями tPA и экспрессией белка nm 23 в цитоплазме клеток опухолей больных раком желудка в общей группе ($r_s=0,34$ [95% CI=0,08-0,55]; $p=0,01$). Концентрация PAI-1 в опухолях больных раком желудка не была связана с уровнем экспрессии белка nm 23 в цитоплазме клеток ($p=0,9$). Медиана PAI-1 в общей группе у больных с отсутствием окрашенности ядер опухолевых клеток (0,34 нм/мг белка) не отличалась от медианы пациентов с наличием окрашенных ядер (0,38 нм/мг белка). Однако при учете пола выявили достоверные различия ($p=0,002$). Так, в опухолях мужчин медиана PAI-1 была в 1,6 раза выше при наличии окрашенных ядер раковых клеток по сравнению с опухолями мужчин, в которых ядерная экспрессия белка nm 23 отсутствовала (0,52 и 0,32 нм/мг белка соответственно).

Таким образом, анализ экспрессии белка nm 23 у больных раком желудка с учетом показателей системы актива-

ции плазминогена показал, что при высокой экспрессии белка в цитоплазме клеток опухолей концентрации tPA достоверно, а uPA недостоверно были выше. Факторный анализ выявил, что в опухолях больных х раком желудка ядерная экспрессия белка nm 23 была связана с показателем PAI-1 в опухоли и показателем T (TNM) (39,8 % общей дисперсии), а цитоплазматическая иммунореактивность – с uPA и tPA (22,0 % общей дисперсии). Таким образом, в настоящем исследовании получены данные, указыва-

ющие на связь экспрессии белка nm 23 в цитоплазме и ядрах клеток опухолей больных раком желудка с основными показателями, характеризующими систему активации плазминогена, а также со стадией заболевания (показателем T системы TNM). Дальнейшее изучение этих зависимостей, возможно, позволит разработать дополнительные методы прогнозирования послеоперационного течения заболевания и коррекции возникающих нарушений у больных раком желудка.